

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S**

^{Pr} **JAMP Diltiazem T**

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée
Capsules à libération prolongée, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, voie orale
USP

Agent antihypertenseur
Agent antiangineux

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation :
2026-02-05

Numéro de contrôle : 303158

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Facteurs à prendre en considération pour la posologie	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Pédiatrie.....	11
7.1.4 Gériatrie.....	11
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des réactions indésirables.....	11
8.2 Réactions indésirables observées lors des essais cliniques.....	11
8.3 Réactions indésirables moins courantes observées lors des essais cliniques.....	13
8.5 Réactions indésirables après la commercialisation.....	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3 Interactions médicament-comportement.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament.....	15
9.5 Interactions médicament-aliment.....	22
9.6 Interactions médicament-produit de phytothérapie	22
9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire	22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1 Mode d'action	22
10.2 Pharmacodynamique.....	24
10.3 Pharmacocinétique.....	25
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	26
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14 ESSAIS CLINIQUES	28

14.2	Études comparatives de biodisponibilité	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	34
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

JAMP Diltiazem T (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée) est indiqué pour :

- **Hypertension essentielle**

JAMP Diltiazem T est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

L'innocuité de l'utilisation concomitante de JAMP Diltiazem T avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

- **Angine de poitrine stable chronique**

JAMP Diltiazem T est indiqué pour la prise en charge de l'angine de poitrine stable chronique (angine d'effort) sans signe de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêtabloquants ou de nitrates organiques, ou qui ne tolèrent pas ces agents (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

JAMP Diltiazem T peut être essayé en association avec des bêtabloquants chez les patients atteints d'angine de poitrine stable chronique et dont la fonction ventriculaire est normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est instauré, les patients doivent être étroitement surveillés (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

Puisque l'innocuité et l'efficacité de JAMP Diltiazem T dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été établies, son utilisation pour ces indications n'est pas recommandée.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation pédiatrique.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration de diltiazem aux patients âgés (65 ans ou plus) nécessite une attention particulière lors du titrage (voir les sections [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque ventriculaire fonctionnel;
- chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem ou à l'un des excipients;
- chez les patients présentant une hypotension grave (moins de 90 mm Hg systolique);
- chez les patients présentant une bradycardie grave (moins de 40 battements par minute)
- chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;

- pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- pendant l'allaitement;
- avec l'utilisation concomitante de dantrolène en perfusion (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- avec l'utilisation concomitante d'ivabradine (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- avec l'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, car cela peut entraîner une augmentation des concentrations de mésylate de lomitapide en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Facteurs à prendre en considération pour la posologie

La bioéquivalence entre JAMP Diltiazem T et les autres formulations de diltiazem n'a pas été démontrée (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Lorsqu'il est utilisé en monothérapie, les doses initiales habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à une dose de 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur maximal est généralement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être planifiés en conséquence.

Une dose quotidienne maximale de 360 mg ne doit pas être dépassée.

Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de JAMP Diltiazem T ou des agents antihypertenseurs concomitants lors de l'ajout de l'un à l'autre (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

Angine de poitrine

Les posologies pour le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustées aux besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Certains patients peuvent répondre à des doses plus élevées, allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Au besoin, le titrage doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours.

L'expérience avec des doses supérieures à 360 mg est limitée. Cependant, l'incidence des effets indésirables augmente avec la dose, le bloc AV du premier degré, les étourdissements et la bradycardie sinusale étant les plus fortement liés à la dose. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

4.4 Administration

JAMP Diltiazem T ne doit pas être croqué ni écrasé.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez votre prochaine dose comme prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage de diltiazem à des doses allant de moins de 1 g à 18 g ont été signalés. Dans les cas d'issue fatale, la majorité impliquait l'ingestion de plusieurs médicaments.

Les événements observés après un surdosage de diltiazem comprenaient une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, une hypotension prononcée pouvant entraîner un collapsus et une insuffisance rénale aiguë, un arrêt sinusal, un bloc cardiaque, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, un arrêt cardiaque et une insuffisance cardiaque. La plupart des rapports de surdosage décrivaient certaines mesures médicales de soutien ou un traitement médicamenteux. La bradycardie a souvent répondu favorablement à l'atropine, tout comme le bloc cardiaque, bien que la stimulation cardiaque ait également été fréquemment utilisée pour traiter le bloc cardiaque. Des liquides et des vasopresseurs ont été utilisés pour maintenir la pression artérielle, et dans les cas d'insuffisance cardiaque, des agents inotropes ont été administrés. De plus, certains patients ont reçu un traitement avec assistance respiratoire, lavage gastrique, charbon actif et calcium intraveineux.

L'efficacité de l'administration de calcium intraveineux pour inverser les effets pharmacologiques d'un surdosage de diltiazem a été variable. Dans quelques cas rapportés, un surdosage d'antagonistes des canaux calciques associé à une hypotension et à une bradycardie initialement réfractaire à l'atropine est devenu plus sensible à l'atropine après que les patients ont reçu du calcium intraveineux. Dans certains cas, du calcium intraveineux a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) sur 5 minutes et répété toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a également été administré en perfusion continue à raison de 2 g par heure pendant 10 heures. Des perfusions de calcium pendant 24 heures ou plus peuvent être nécessaires. Les patients doivent être surveillés pour déceler des signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées doivent être prises en plus d'un lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie

Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV de haut degré

Traiter comme pour la bradycardie ci-dessus. Un bloc AV de haut degré fixe doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

Administrer des agents inotropes (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) et des diurétiques.

Hypotension

Vasopresseurs (p. ex., dopamine ou bitartrate de lévartérénol). Le traitement et la posologie réels doivent dépendre de la gravité de la situation clinique et du jugement et de l'expérience du médecin traitant.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.	alcool isopropylique, citrate de triéthyle, chlorure de méthylène, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, sphères de sucre (sphères pharma A), talc. Colorants : Bleu FD&C n° 1, D&C Jaune n° 10, Rouge FD&C n° 3, Vert FD&C n° 3

- JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsule à libération prolongée, est disponible dans les concentrations suivantes.
- JAMP Diltiazem T, capsule de 120 mg, est offert en bouteilles de 100. Granules blanches à blanc cassé contenus dans une capsule de taille 2 avec un capuchon de couleur lavande et un corps de couleur lavande, portant l'inscription « HP 428 » sur le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.
- JAMP Diltiazem T, capsule de 180 mg, est offert en bouteilles de 100. Granules blanches à blanc cassé contenus dans une capsule de taille 1 avec un capuchon de couleur bleu-vert et un corps de couleur blanc opaque, portant l'inscription « HP 429 » sur le capuchon et sur le corps à l'encre noire.
- JAMP Diltiazem T, capsule de 240 mg, est offert en bouteilles de 100. Granules blanches à blanc cassé contenus dans une capsule de taille 0 avec un capuchon de couleur lavande et un corps de couleur bleu-vert, portant l'inscription « HP 430 » sur le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.
- JAMP Diltiazem T, capsule de 300 mg, est offert en bouteilles de 100. Granules blanches à blanc cassé contenus dans une capsule de taille 0 el avec un capuchon de couleur lavande et un corps de couleur blanc opaque, portant l'inscription « HP 431 » sur le capuchon et sur le corps à l'encre

noire.

- JAMP Diltiazem T, capsule de 360 mg, est offert en bouteilles de 100. Granules blanches à blanc cassé dans une capsule de taille 00 avec un capuchon de couleur bleu-vert et un corps de couleur bleu-vert, portant l'inscription « HP 432 » sur le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Conduction cardiaque

JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints du syndrome du sinus malade. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (en particulier chez les patients atteints du syndrome du sinus malade) ou un bloc AV du deuxième ou du troisième degré (13 patients sur 3 007, soit 0,43 %).

L'utilisation concomitante de diltiazem avec des bêtabloquants ou de la digitaline peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque.

Insuffisance cardiaque congestive

Puisque le diltiazem a un effet inotrope négatif in vitro et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament ne doit être utilisé qu'avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients utilisant du diltiazem à des doses thérapeutiques. Les patients les plus à risque semblent présenter une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou une hypotension grave.

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé du traitement en cours par le diltiazem. La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques, ainsi que la vasodilatation associée aux anesthésiques, peuvent être potentialisées par les antagonistes des canaux calciques.

Hypotension

Puisque le diltiazem diminue la résistance vasculaire périphérique, les baisses de pression artérielle peuvent parfois entraîner une hypotension symptomatique. Chez les patients atteints d'angine de poitrine ou d'arythmies utilisant des médicaments antihypertenseurs, l'effet hypotenseur supplémentaire du diltiazem doit être pris en considération.

Utilisation avec des bêtabloquants

L'association du diltiazem et des bêtabloquants justifie la prudence, car chez certains patients, des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque, la pression artérielle ou la fonction

ventriculaire gauche ont été observés. Une surveillance médicale étroite est recommandée.

En général, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche pendant qu'ils reçoivent des bêtabloquants. Cependant, dans des cas exceptionnels, lorsque, de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est jugée essentielle, cette utilisation doit être instaurée progressivement en milieu hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brutal des bêtabloquants, et cet arrêt doit être effectué par une réduction progressive de la dose de bêtabloquant.

Patients victimes d'un infarctus du myocarde

L'utilisation de diltiazem à libération immédiate à 240 mg par jour, commencée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde, a été associée à une augmentation des événements cardiaques chez les patients présentant une congestion pulmonaire, sans effet global sur la mortalité. Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude sur la formulation à libération prolongée du diltiazem dans l'infarctus aigu du myocarde, leur utilisation peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

Endocrinien et métabolisme

Patients diabétiques

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter l'apparition du diabète ou chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) en raison d'une augmentation de la glycémie.

Gastro-intestinal

Le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motricité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de développer une occlusion intestinale.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésion hépatique aiguë

Dans de rares cas, des élévations significatives de la phosphatase alcaline, de la CPK, de la LDH, de l'ASAT, de l'ALAT et des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observées. Ces réactions ont été réversibles à l'arrêt du traitement médicamenteux. Bien qu'une relation causale avec le diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse est suspectée (voir la section [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Comme pour tout médicament administré pendant des périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

Puisque JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) est largement métabolisé par le foie et excrété par les reins et dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire et un titrage prudent de la dose sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir la section [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance hépatique

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Puisque le diltiazem est largement métabolisé par le foie et excrété dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction hépatique et un titrage prudent de la dose sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir la section [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Neurologique

Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, y compris la dépression (voir les sections [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients utilisant du diltiazem à des doses thérapeutiques. Les patients les plus à risque semblent présenter une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou une hypotension grave.

Insuffisance rénale

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. Puisque le diltiazem est excrété par les reins, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction rénale et un titrage prudent de la dose sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la section [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire un bronchospasme, y compris une aggravation de l'asthme, en particulier chez les patients présentant une hyperactivité bronchique préexistante. Des cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients doivent être surveillés pour déceler des signes et des symptômes d'insuffisance respiratoire pendant le traitement par le diltiazem.

Peau

Les manifestations dermatologiques (voir la section [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être transitoires et peuvent disparaître malgré la poursuite de l'utilisation de diltiazem. Cependant, des éruptions cutanées évoluant vers un érythème polymorphe ou une dermatite exfoliatrice ont également été rarement signalées. Si une réaction dermatologique persiste, le médicament doit être arrêté.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à doses répétées, une incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale a été observée chez les descendants de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

7.1.2 Allaitement

Le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Si l'utilisation de JAMP Diltiazem T est jugée essentielle, une autre méthode d'alimentation du nourrisson doit être instaurée.

7.1.3 Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

7.1.4 Gériatrie

L'administration de diltiazem aux patients âgés (65 ans ou plus) nécessite de la prudence. L'incidence des réactions indésirables est environ 13 % plus élevée dans ce groupe. Les réactions indésirables qui surviennent plus fréquemment comprennent un œdème périphérique, une bradycardie, des palpitations, des étourdissements, une éruption cutanée et une polyurie. Par conséquent, une attention particulière lors du titrage est recommandée.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient les céphalées (4,6 %), l'œdème (4,6 %), les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,7 %), le bloc AV du premier degré (2,4 %), la bradycardie (1,7 %), les bouffées vasomotrices (1,5 %), les nausées (1,4 %), les éruptions cutanées (1,2 %) et la dyspepsie (1,0 %).

8.2 Réactions indésirables observées lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments dans le monde réel.

Angine de poitrine

L'innocuité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été évaluée chez 158 patients atteints d'angine de poitrine stable chronique traités par des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des doses de 120 à 360 mg par jour et chez 50 patients recevant un placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par les capsules de chlorhydrate de diltiazem à

libération prolongée ont présenté au moins un effet indésirable, comparativement à 18 % dans le groupe placebo. L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 3 patients qui prenaient des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à 240 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (8 %), la douleur (4 %), les étourdissements (3 %) et l'œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages suivants d'effets indésirables, classés par système, ont été signalés :

Cardiovasculaire : Œdème périphérique (1,8 %), palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %)).

Système nerveux central : Céphalées (8,2 %), asthénie (0,6 %), étourdissements (3,1 %).

Gastro-intestinal : Constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).

Autres : Douleur (3,7 %), pharyngite (1,8 %), augmentation de la toux (1,2 %), goutte (1,2 %), éruption cutanée (1,2 %), hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infection (0,6 %).

Hypertension

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées par placebo dans lesquelles 345 patients hypertendus (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée n = 243; placebo n = 102) ont été traités par des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (13 %); l'œdème (5 %); les maladies gastro-intestinales (5 %); la douleur (4 %); la vasodilatation (3 %); l'asthénie (3 %); les étourdissements (3 %); et les palpitations (2 %).

Les pourcentages suivants d'effets indésirables, classés par système, ont été signalés :

Cardiovasculaire : Œdème, y compris œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris hypotension, syncope et bouffées vasomotrices (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

Système nerveux central : Céphalées (13 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %), rigidité de la nuque (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).

Gastro-intestinal : Maladies gastro-intestinales, y compris dyspepsie, nausées (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), sécheresse buccale (1 %).

Autres : Douleur (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réaction allergique (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par placebo dans les essais susmentionnés étaient : céphalées (17 %), asthénie (6 %), douleur (5 %), étourdissements (4 %), œdème (3 %), maladies gastro-intestinales (2 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %), vasodilatation (1 %), dyspnée (1 %).

8.3 Réactions indésirables moins courantes observées lors des essais cliniques

Les événements suivants ont été signalés avec une fréquence inférieure à 1,0 %.

Troubles cardiaques : Angine de poitrine, arythmie, bloc AV (du deuxième ou du troisième degré), bloc de branche, insuffisance cardiaque congestive, anomalies de l'ECG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

Dermatologiques : Pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

Troubles oculaires : Amblyopie, irritation oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : Anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, soif, vomissements, prise de poids.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Malaise (signalé comme une réaction indésirable fréquente), douleur ostéoarticulaire.

Examens : Légères élévations de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie, hyperuricémie.

Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques : Rêves anormaux, amnésie, dépression, troubles de la marche, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, somnolence, acouphènes, tremblements.

Troubles rénaux et urinaires : Nycturie, polyurie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, épistaxis, congestion nasale.

Troubles de la fonction sexuelle et troubles de l'identité de genre : Impuissance, difficultés sexuelles.

Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique

8.5 Réactions indésirables après la commercialisation

Les réactions indésirables signalées après la commercialisation proviennent de déclarations spontanées et, par conséquent, leur fréquence est inconnue.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, leucopénie

Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques : Changements d'humeur, y compris dépression, symptômes extrapyramidaux

Troubles cardiaques : Bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystolie)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme)

Troubles gastro-intestinaux : Hyperplasie gingivale

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie, diabète (nouveau diagnostic), aggravation du diabète existant (de type 1 ou de type 2)

Affections cutanées et sous-cutanées : Photosensibilité (y compris kératose lichénoïde dans les zones cutanées exposées au soleil), œdème angioneurotique, érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (voir la section [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), pustulose exanthématique aiguë généralisée, parfois érythème desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

Troubles vasculaires : Un certain nombre de cas bien documentés d'éruption cutanée généralisée, dont certains ont été caractérisés comme une vasculite leucocytoclasique

Troubles hépatobiliaires : Hépatite

Troubles rénaux : Insuffisance/lésion rénale aiguë

Troubles des organes reproducteurs et du sein Gynécomastie

Troubles oculaires : Décollement de la rétine, rétinopathie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Myopathie

Des cas isolés d'angio-œdème ont été signalés. L'angio-œdème peut s'accompagner de difficultés respiratoires. De plus, des événements tels qu'un infarctus du myocarde ont été observés, qui ne sont pas facilement distinguables de l'évolution naturelle de la maladie chez ces patients. Cependant, une relation de cause à effet définitive entre ces événements et le traitement par les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée n'a pas encore été établie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Utilisation concomitante de dantrolène en perfusion.
- Utilisation concomitante d'ivabradine.

- Utilisation concomitante de mésylate de lomitapide.
- Utilisation concomitante d'anticoagulants oraux directs (AOD; p. ex., apixaban, rivaroxaban, dabigatran).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

Comme pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients qui prennent plusieurs médicaments. Le diltiazem subit une biotransformation principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du système du cytochrome P450 et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Il a également été démontré que le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp. La co-administration de diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une modification de la biodisponibilité du diltiazem ou de ces médicaments. Les doses de médicaments métabolisés de façon similaire, en particulier ceux dont l'indice thérapeutique est faible, et surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement, ou un arrêt, au début ou à l'arrêt de l'administration concomitante de diltiazem afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

L'alcool peut avoir des effets hypotenseurs. La co-administration avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la pression artérielle et l'orthostatisme. Il faut informer les patients que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et après une augmentation de la dose. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on se lève d'une position assise ou couchée, et les patients doivent informer leur médecin s'ils présentent des étourdissements, des sensations de tête légère, une syncope, une orthostatisme ou une tachycardie.

Troubles de la fonction sexuelle et troubles de l'identité de genre. Impuissance, difficultés sexuelles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2- Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou autres antiplaquettaires (p. ex., cilostazol, ticagrélor)	T	↑ saignement	En raison du risque accru de saignement dû à un effet additif potentiel sur l'agrégation plaquettaire, l'administration concomitante d'acétylsalicylates ou d'antiplaquettaires avec le diltiazem doit être entreprise avec prudence.
Alpha-bloquants	T	↑ effet antihypertenseur	Le traitement concomitant avec des alpha-bloquants peut provoquer ou aggraver l'hypotension. L'association du diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée que sous surveillance stricte de la pression artérielle.
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont associés au diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et lorsque des doses élevées sont utilisées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques	La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques, ainsi que la vasodilatation associée aux anesthésiques, peuvent être potentialisées par les antagonistes des canaux calciques. Lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante, les anesthésiques et les antagonistes des canaux calciques doivent être titrés avec soin.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Une attention particulière (surveillance médicale étroite ou ajustement posologique) doit être portée lors de la prescription de benzodiazépines à courte durée d'action métabolisées par le CYP3A4 chez les patients utilisant du diltiazem.
Bêtabloquants	T, EC	Effet arythmique ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem avec des bêtabloquants justifie la prudence en raison du risque de troubles du rythme cardiaque et nécessite une surveillance médicale étroite et une surveillance électrocardiographique, en particulier au

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			<p>début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque, sur la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire ou sur la pression artérielle (p. ex., bradycardie prononcée, arrêt sinusal et insuffisance cardiaque) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Des ajustements posologiques appropriés peuvent être nécessaires. Une étude menée chez cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmentait la biodisponibilité du propranolol de 50 %.</p>
Carbamazépine	EC	↑ concentration sérique de carbamazépine Il a été rapporté que	l'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine entraîne une élévation des concentrations sériques de carbamazépine (augmentation de 40 % à 72 %), ce qui a entraîné une toxicité dans certains cas. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent être surveillés pour déceler une interaction médicamenteuse potentielle, et un ajustement posologique de la carbamazépine ou du diltiazem peut être nécessaire.
Anti-H2 (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	<p>Une étude menée chez six volontaires sains a montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du diltiazem (58 %) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53 %) après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1 200 mg par jour et une dose unique de diltiazem à 60 mg.</p> <p>La ranitidine a produit des augmentations plus faibles et non significatives. L'effet peut être médié par l'inhibition connue du cytochrome P450 hépatique par la cimétidine, le système enzymatique responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients recevant actuellement un traitement par le diltiazem doivent être surveillés attentivement pour</p>

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			déceler tout changement de l'effet pharmacologique au début et à l'arrêt du traitement par la cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la glycoprotéine P	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P par le diltiazem. Par conséquent, les patients doivent être surveillés au début du traitement par la méthylprednisolone, et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Ciclosporine	EC	↓ concentration de ciclosporine dans une population particulière	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la ciclosporine a été observée au cours d'études menées chez des patients transplantés rénaux et cardiaques. Chez les greffés rénaux et cardiaques, une réduction de la dose de ciclosporine allant de 15 % à 48 % a été nécessaire pour maintenir des concentrations résiduelles de ciclosporine similaires à celles observées avant l'ajout de diltiazem. Si ces agents doivent être administrés de façon concomitante, les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées, en particulier au début, à l'ajustement ou à l'arrêt du traitement par le diltiazem. L'effet de la ciclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire observé chez les animaux	Une fibrillation ventriculaire mortelle est régulièrement observée chez les animaux lorsque le vérapamil intraveineux et le dantrolène sont administrés de façon concomitante. L'association d'un antagoniste des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
Digitaline	EC	↑ concentration sérique de digoxine	Le diltiazem et les glycosides digitaliques peuvent avoir un effet additif sur le prolongement de la conduction auriculoventriculaire. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de diltiazem et de digoxine a entraîné une augmentation des concentrations sériques de digoxine avec un prolongement de la conduction auriculoventriculaire. Cette augmentation peut résulter d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Les patients recevant un traitement concomitant, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale, doivent être surveillés attentivement. Il peut être nécessaire de réduire la dose de digoxine.
Anticoagulants oraux directs (AOD; p. ex., apixaban, rivaroxaban, dabigatran)	C, EC	↑ concentration plasmatique des AOD	Dans une étude pharmacocinétique, la co-administration d'apixaban avec le diltiazem a entraîné une augmentation de 1,4 et 1,3 fois de l'ASC et de la Cmax moyennes de l'apixaban, respectivement. La co-administration de diltiazem et d'AOD augmente le risque de saignement en raison d'une interaction pharmacocinétique par l'intermédiaire de la P-gp et du CYP3A4. Des données publiées ont montré un risque accru de saignement entraînant une hospitalisation et même la mort chez les patients atteints de fibrillation auriculaire recevant du diltiazem et de l'apixaban, du rivaroxaban ou du dabigatran. Le traitement concomitant par le diltiazem et les AOD chez les patients doit être utilisé avec prudence. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	T	↓ concentration plasmatique de diltiazem	Le diltiazem doit être utilisé avec prudence en association avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité.

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			Par conséquent, une surveillance du traitement est nécessaire.
Ivabradine	EC	L'utilisation concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet supplémentaire de réduction de la fréquence cardiaque du diltiazem sur l'ivabradine	Des effets additifs sont causés par des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui réduisent la fréquence cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) par l'inhibition du CYP3A4. Cela pourrait entraîner une réduction exacerbée de la fréquence cardiaque du patient (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC du mésylate de lomitapide (de 4 à 10 fois)	La co-administration de mésylate de lomitapide avec le diltiazem est contre-indiquée (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS)
Autres antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem possède des propriétés antiarythmiques, sa prescription concomitante avec d'autres antiarythmiques n'est pas recommandée (risque supplémentaire d'augmentation des effets indésirables cardiaques). Cette association ne doit être utilisée que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique de diltiazem	L'administration de diltiazem avec la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques de diltiazem et l'effet thérapeutique du diltiazem. Les patients doivent être surveillés attentivement au début ou à l'arrêt du traitement par la rifampicine.

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
Nitrates à courte et à longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	Une augmentation des effets hypotenseurs et des évanouissements (effets vasodilatateurs additifs) sont observés lorsque les nitrates sont co-administrés avec des inhibiteurs calciques. Chez les patients traités par des antagonistes des canaux calciques, la prescription de dérivés nitrés ne doit être effectuée que progressivement à des doses croissantes en raison de l'augmentation des effets hypotenseurs.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem avec des statines justifie la prudence et nécessite une surveillance médicale étroite. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été signalés chez des patients traités par l'atorvastatine ou la simvastatine en association avec le diltiazem, et dans le cas des patients traités par la simvastatine, des décès sont survenus. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, il faut envisager de réduire la dose de la statine. Dans une étude publiée portant sur 10 volontaires sains traités par la simvastatine à 20 mg, après 2 semaines de traitement par le diltiazem à 240 mg, la Cmax moyenne (3,6 fois) et l'ASC (5 fois) de la simvastatine ont augmenté de façon significative.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique de diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques de diltiazem. Le diltiazem doit donc être utilisé avec prudence en association avec ces agents, et une surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement posologique approprié du diltiazem peut être nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Augmentation des effets antihypertenseurs.
Produits de contraste radiologiques	T	↑ Hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux d'un produit de contraste radiologique ionique, tels que l'hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière

Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			est de mise chez les patients qui reçoivent simultanément du diltiazem et un produit de contraste radiologique.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Autres antagonistes du calcium (vérapamil, nifédipine)

L'expérience clinique limitée suggère que, dans certaines affections graves ne répondant pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'utilisation de diltiazem en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut être bénéfique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de diltiazem administré par voie orale chez certains patients. Le mécanisme proposé est l'inhibition du métabolisme de premier passage médié par le CYP450 3A4 dans la paroi intestinale par certains composés présents dans le pamplemousse.

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour déceler une augmentation des effets indésirables du diltiazem, tels que des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, un œdème, une prise de poids inexpliquée et des douleurs thoraciques. Il faut éviter le pamplemousse et le jus de pamplemousse si une interaction est suspectée.

Multivitamines avec minéraux

Les produits contenant du calcium peuvent diminuer l'efficacité des antagonistes des canaux calciques en saturant les canaux calciques avec du calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour prendre en charge la toxicité aiguë grave du vérapamil. Il est conseillé de surveiller l'efficacité du traitement par les antagonistes des canaux calciques pendant la co-administration avec des produits contenant du calcium.

9.6 Interactions médicament-produit de phytothérapie

Les interactions avec les produits de phytothérapie n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On pense que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à son action cellulaire spécifique d'inhibition sélective de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque

et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'influx transmembranaire de calcium par le canal lent sans affecter, dans une mesure significative, l'influx transmembranaire de sodium par le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

Hypertension

On pense que l'effet antihypertenseur du diltiazem est principalement dû à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, ce qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Angine de poitrine

Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminé, mais on pense qu'il est principalement dû à son action vasodilatatrice.

Dans l'angine d'effort, il semble que l'action du diltiazem soit liée à la réduction de la demande en oxygène du myocarde. Cela est probablement causé par une diminution de la pression artérielle due à la réduction de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée et debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Pendant l'exercice dynamique, les augmentations de la pression diastolique sont inhibées, tandis que la pression systolique maximale atteignable n'est habituellement pas affectée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est réduite. Les études réalisées à ce jour, principalement chez des patients dont la fonction ventriculaire est normale, ont montré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche n'étaient pas affectés.

Le traitement chronique par le diltiazem ne produit aucun changement, ou une diminution, des catécholamines plasmatiques circulantes. Cependant, aucune augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'humain, le diltiazem intraveineux à des doses de 20 mg prolonge le temps de conduction auriculo-hisienne et les périodes réfractaires fonctionnelles et effectives du nœud auriculoventriculaire d'environ 20 %. L'administration orale chronique de diltiazem à des doses allant jusqu'à 540 mg par jour a entraîné de légères augmentations de l'intervalle PR. Des blocs auriculoventriculaires du deuxième et du troisième degré ont été observés (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, le diltiazem prolonge significativement la durée du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

10.2 Pharmacodynamique

Le diltiazem est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et est sujet à un effet de premier passage important, ce qui donne une biodisponibilité absolue (par rapport à l'administration intraveineuse) d'environ 40 %.

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent se situer entre 50 et 200 ng/ml, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études de liaison au sérum humain in vitro ont révélé que 70 % à 80 % du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Après un métabolisme hépatique important, seulement 2 % à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine et 6 % à 7 % apparaît sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée comprennent la N- et la O-déméthylation (par l'intermédiaire du cytochrome P450), la désacétylation (par l'intermédiaire des estérases plasmatiques et tissulaires), en plus de la conjugaison (par l'intermédiaire de la sulfatation et de la glucuroconjugaison). Des études in vitro ont démontré que le CYP 3A4 est la principale isoenzyme du CYP impliquée dans la N-déméthylation. Le métabolite principal, le désacétyldiltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 % à 20 % du médicament parent et est de 25 % à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronaire.

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée

Comparativement à un schéma thérapeutique de comprimés à libération immédiate à l'état d'équilibre, environ 93 % du médicament est absorbé à partir de la formulation de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. Lorsque les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont été co-administrées avec un déjeuner à forte teneur en matières grasses, l'ampleur de l'absorption du diltiazem n'a pas été affectée; le Tmax, cependant, est survenu légèrement plus tôt. Il n'y a pas de relargage massif. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

Les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée présentent une pharmacocinétique non linéaire. Lorsque la dose de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée est augmentée d'une dose quotidienne de 120 mg à 240 mg, il y a une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,4 fois. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, il y a une augmentation de l'ASC de 1,5 fois.

Dans une étude menée auprès de 14 sujets sains, la pharmacocinétique à l'état d'équilibre des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été comparée à celle des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée à une dose de 240 mg/jour. La biodisponibilité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée par rapport aux capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée, d'après l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du diltiazem, était de 124 % (IC à 90 % : 111 à 139 %). La Cmax moyenne relative était de 121 %.

Observations in vitro

Les premiers travaux expérimentaux ont révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronaire et périphérique. Des travaux ultérieurs ont confirmé que l'effet relaxant du diltiazem sur les muscles lisses, ainsi que son effet inotrope négatif, résultaient de la capacité du médicament à bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant la conduction du canal calcique lent. Dans une étude sur le bain d'organe avec des segments d'artères coronaires humaines isolés obtenus au moment d'une transplantation cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés au potassium.

Des études réalisées sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a causé une réduction de la force contractile du muscle papillaire de cobaye sans effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à des concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), une diminution de la tension contractile et une baisse du dp/dt maximal ont été observées. Des études réalisées sur des cœurs de rat perfusés isolés ont montré que le diltiazem (10^{-6} M) diminuait la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de membrane au repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem requise pour produire une relaxation des muscles lisses et une vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations in vivo

Des expériences réalisées sur des modèles de chiens à thorax ouvert et fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et réduit la résistance vasculaire coronaire. Le diltiazem intraveineux (100 µg/kg) a augmenté le débit sanguin coronaire de 90 %, avec un effet prédominant sur les grosses artères coronaires et les collatérales. Une augmentation du débit sanguin coronaire a également été démontrée après l'administration de diltiazem dans les régions épicaudique et sous-endocardique dans des modèles ischémiques et non ischémiques. Il y a également eu une diminution dose-dépendante de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique, accompagnée d'une augmentation du volume systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été observé dans les déterminants de la fonction ventriculaire gauche, tels que la PTEVG ou le dp/dt VG.

La réduction de la pression artérielle observée avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct sur les vaisseaux sanguins et n'est pas médiée par un blocage des récepteurs alpha sympathiques, une stimulation des récepteurs bêta ou un blocage ganglionnaire. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses pressives induites par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études animales, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être compensé par sa capacité à diminuer la postcharge et à induire une légère réponse adrénergique réflexe.

10.3 Pharmacocinétique

Hypertension

Dans une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 198

patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont été administrées pendant quatre semaines. Les variations de la pression artérielle diastolique mesurées au creux (24 heures après l'administration de la dose) pour le placebo, 90 mg, 180 mg et 360 mg étaient de -5,4, -6,3, -6,2 et -8,2 mmHg, respectivement.

Un autre essai clinique à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 56 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée traités pendant 8 semaines a suivi un schéma d'augmentation progressive de la dose. La pression artérielle diastolique en décubitus dorsal mesurée au creux après des intervalles de deux semaines de traitement par les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été réduite de -3,7 mmHg avec 120 mg/jour par rapport à -2 mmHg avec le placebo, de -7,6 mmHg après l'augmentation à 240 mg/jour par rapport à -2,3 mmHg avec le placebo, et de -8,1 mmHg après l'augmentation à 360 mg/jour par rapport à -0,9 mmHg avec le placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée contrôlée par une monothérapie par les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée ont été randomisés à la même dose de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée ou de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence de pression artérielle diastolique au creux entre les groupes de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée regroupés était de 0,19 mmHg (intervalle de confiance à 90 % : -1,2 à 1,6 mmHg). Les données fondées sur les mêmes comparaisons de doses ont confirmé ce résultat.

Angine de poitrine

Dans un essai à groupes parallèles, à double insu et contrôlé par placebo, 158 patients atteints d'angine de poitrine stable chronique ont été traités, après titration, pendant 2 semaines avec leur dose d'entretien cible de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée.

Les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont augmenté le temps de tolérance à l'effort dans un protocole d'exercice de Bruce, au creux, 24 heures après l'administration de la dose. Le temps de tolérance à l'effort a augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes pour les groupes de patients traités par placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour, respectivement. Au pic, 8 heures après l'administration de la dose, le temps de tolérance à l'effort a augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes pour les groupes traités par placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour, respectivement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

- Conserver les capsules JAMP Diltiazem T à la température ambiante (15-30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Chlorhydrate de diltiazem

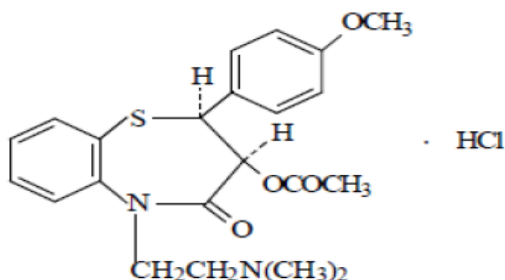
Nom chimique : (2S-cis)-3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one, monochlorhydrate

(+)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(p-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one, acétate, monochlorhydrate

Formule moléculaire : $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$

Masse moléculaire : 450.98 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques

Description : Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline blanche, inodore ou de petits cristaux.

Solubilité : Il est librement soluble dans l'acide formique, peu soluble dans l'éthanol déshydraté et insoluble dans l'éther.

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée d'essai clinique disponible.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Conditions de jeûne

Une étude de biodisponibilité à dose unique, à trois traitements, à trois séquences, à trois périodes, croisée, randomisée, équilibrée et à double insu d'une dose orale de 360 mg de JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (JAMP Pharma Corporation.) et de deux produits de référence, TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., St. Louis, Missouri) et TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée chez des sujets masculins asiatiques adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les résultats de la comparaison entre les capsules de JAMP Diltiazem T de JAMP Pharma Corporation et les capsules à libération prolongée TIAZAC® de Valeant Canada LP, obtenus auprès de 41 volontaires ayant terminé l'étude, sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (1 x 360 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre pharmacocinétique	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h*ng/mL)	4971,51 5322,65 (36,41)	4875,53 5276,73 (40,49)	101,91	96,25 -107,90
ASC _I (h*ng/mL)	5086,25 5430,69 (35,71)	4969,76 5366,10 (39,87)	102,28	96,63 -108,27
C _{max} (ng/mL)	294,13 315,75 (38,32)	257,81 275,63 (38,70)	114,04	106,94 -121,61
T _{max} ³ (h)	6,00 (4,00 - 13,00)	7,02 (4,00 - 14,00)		
T _½ ⁴ (h)	7,58 (18,85)	7,52 (19,33)		

¹ JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (JAMP Pharma Corporation)

² TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Valeant Canada LP)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Conditions postprandiales

Une étude de biodisponibilité à dose unique, à trois traitements, à trois séquences, à trois périodes, croisée, randomisée, équilibrée et à double insu d'une dose orale de 360 mg de JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (JAMP Pharma Corporation) et de deux produits de référence, TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., St. Louis, Missouri) et TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée chez des sujets masculins asiatiques adultes en bonne santé dans des conditions postprandiales à forte teneur en matières grasses et en calories. Les résultats de la comparaison entre les capsules de JAMP Diltiazem T de JAMP Pharma Corporation et les capsules à libération prolongée TIAZAC® de Valeant Canada LP, obtenus auprès de 39 volontaires ayant terminé l'étude, sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (1 x 360 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre pharmacocinétique	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h*ng/mL)	4661,49 4955,70 (34,08)	4761,05 5149,97 (37,96)	99,11	93,50 - 105,04
ASC _I (h*ng/mL)	4752,96 5048,81 (33,92)	4846,36 5234,69 (37,58)	99,22	93,65 - 105,12
C _{max} (ng/mL)	332,43 346,70 (27,60)	360,15 376,29 (29,05)	94,03	89,42 - 98,87
T _{max} ³ (h)	5,50 (5,00 - 13,00)	5,50 (4,00 - 13,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	7,25 (20,29)	7,10 (19,43)		

¹ JAMP Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (JAMP Pharma Corporation)

² TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée USP à 360 mg (Valeant Canada LP)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 3 : Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	LD50 (mg/kg)	Limites de confiance à 95 % de la DL50 (mg/kg)
Orale	Souris	M et F	415-700	(343-736)
	Rats	M et F	560-810	(505-1004)
s.c.	Souris	M et F	260-550	(220-672)
i.p.	Souris	M et F	187211	(165-211)
	Rats	M et F		(155-287)
i.v.	Souris	M et F	58-61	(52-69)
	Rats	M et F	38-39	(34-44)

Les effets toxiques sont apparus rapidement et comprenaient une réduction de l'activité spontanée, un ptosis, une piloérection, une ataxie, une perte de tonus musculaire et une perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts, ainsi que des survivants, n'a révélé aucune anomalie.

La tolérance a été évaluée chez des lapins et des chiens. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une diminution de l'activité, une diurèse et une mydriase ont été observées à 25 mg/kg. De plus, une forte sédation et des vomissements ont été observés à 50 mg/kg. À 100 mg/kg, des convulsions sont survenues et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes étaient une diminution de l'activité, une augmentation de la respiration, une salivation et un opisthotonos. L'un des deux lapins est mort à 300 mg/kg et les deux lapins du groupe à 400 mg/kg sont morts.

Toxicité subaiguë

Chez les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie des animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a augmenté. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales liée au médicament dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Lorsque le médicament a été administré à des rats par voie intrapéritonéale à 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales a été observée. Une dégénérescence maculaire hyaloïde du cœur a également été observée chez 50 % des rats dans cette étude.

Des études subaiguës de 30 jours chez des chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lorsque le diltiazem a été administré à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant 50 mg/kg/jour par voie orale

sont morts.

Toxicité chronique/cancérogénicité

Chez les souris, le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour pendant une période de 21 mois chez les femelles. En raison d'une survie plus faible, les mâles ont été retirés de l'étude à 20 mois. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation liée au traitement de l'incidence des lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques.

Des rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Le traitement a été interrompu à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles ont présenté une prise de poids accrue à 100 et 200 mg/kg, et la consommation alimentaire a augmenté chez les deux sexes à ces doses. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg.

Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg. Organ weight data revealed a significant increase in liver weight for rats of both sexes given 200 mg/kg.

L'évaluation microscopique a révélé certains signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique dose-dépendante chez les rats traités par des doses de 100 et 200 mg/kg/jour et sacrifiés à 12 mois. À 24 mois, des résultats similaires ont été observés chez les animaux témoins et traités. Il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques chez les rats traités par le diltiazem.

Le diltiazem a été administré par voie orale à des chiens pendant 12 mois à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Une suppression dose-dépendante du gain de poids corporel est devenue perceptible après 6 mois.

Mutagénicité

Aucune modification mutagène n'a été observée dans le test de recombinaison ni dans deux tests d'Ames de mutagénicité inverse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 4 : Résultats chez les souris

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment d'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jour 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg ont été administrés.
Orale	Doses uniques de 12.5, 25, 50, 100, 200	L'un des jours 7 à 14	La fente palatine et les malformations des extrémités ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés le jour 12. Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés le jour 9.
Intrapéritonéale	0.2, 3.1, 6.3, 12.5, 25	Jour 7 à 12	La mortalité foétale a considérablement augmenté lorsque 12,5 mg/kg ou plus ont été administrés. Aucun effet tératogène n'a été démontré.
Intrapéritonéale	Dose unique de 3.1, 6.3, 12.5, 25, 50	L'un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome aux extrémités lorsque 50 mg/kg ont été administrés le jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale du niveau thoracique au niveau coccygien et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus a été administrée le jour 9.

Tableau 5: Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment d'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 30, 100	Jour 6 à 15	Aucun effet tératogène.

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment d'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	L'un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lorsque 400 mg/kg ont été administrés le jour 11. Œdème généralisé, queue courte ou absente observés lorsque 600 mg/kg ont été administrés le jour 12.
Intrapéritonéale	0.2, 2.0, 20, 40, 80	Jour 9 à 14	Brachydactylie et hématome à la patte avant et à la queue et taux de mortalité fœtale élevé observés lorsque 80 mg/kg ont été administrés.
Intrapéritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et malformations de la queue et taux de mortalité fœtale élevé.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80 Doses uniques de 40	L'un des jours 9 à 14 L'un des jours 11 à 14	La mortalité fœtale a augmenté le jour 11, a atteint 100 % le jour 12 et a diminué par la suite. Des malformations des membres et de la queue ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés les jours 13 et 14. Des malformations de la colonne vertébrale ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés le jour 11. Aucun effet tératogène.

Tableau 6: Résultats chez Le Lapin

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	17.5, 35, 70	Jour 6 à 18	Augmentation significative des malformations squelettiques lorsque 35 mg/kg ont été administrés. Toutes les mères gestantes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lorsque 70 mg/kg ont été administrés.
Intrapéritonéale	6.3, 12.5, 25	Jour 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à 25 mg/kg. Des anomalies squelettiques et des malformations externes ont été induites lorsque 12,5 mg/kg ont été administrés. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

Dans les études sur la fertilité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. Dans le groupe à 100 mg/kg, il y a eu une réduction du nombre de rates présentant un accouplement positif. Cependant, les taux de gestation globaux et le temps précoïtal moyen étaient comparables.

Dans les études péri- et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 postpartum. Le diltiazem a été associé à une réduction du poids individuel précoce et des taux de survie des petits. À 100 mg/kg/jour, une dystocie était évidente. Les malformations rétiniennes et linguales étaient plus fréquentes chez la progéniture du groupe à 30 et 100 mg/kg/jour.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. PrTIAZAC®, capsules à libération prolongée, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, numéro de contrôle de la présentation 290862, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. (2025-02-28)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr JAMP Diltiazem T

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **JAMP Diltiazem T**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **JAMP Diltiazem T**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert JAMP Diltiazem T :

JAMP Diltiazem T est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'hypertension artérielle légère à modérée.
- contrôler les douleurs thoraciques qui surviennent le plus souvent lors d'une activité physique ou d'un stress émotionnel (angine de poitrine stable chronique). Il peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs thoraciques lorsque ces médicaments n'offrent pas suffisamment d'avantages à eux seuls. JAMP Diltiazem T est normalement utilisé chez les patients qui ont essayé d'autres traitements pour leurs douleurs thoraciques, mais qui n'en ont pas retiré d'avantages ou qui ont eu des effets secondaires néfastes.

Comment fonctionne JAMP Diltiazem T :

JAMP Diltiazem T appartient au groupe de médicaments appelés « antagonistes des canaux calciques » ou « inhibiteurs calciques ».

- JAMP Diltiazem T détend les artères, ce qui permet au sang de circuler librement dans celles-ci. Cela aide à abaisser la pression artérielle.
- JAMP Diltiazem T réduit la quantité d'oxygène dont votre muscle cardiaque a besoin. Cela aide à contrôler les douleurs thoraciques.

Les ingrédients de JAMP Diltiazem T sont :

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : Alcool isopropylique, citrate de triéthyle, chlorure de méthylène, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, sphères de sucre (sphères pharma A), talc.

De plus, les différentes concentrations de JAMP Diltiazem T peuvent également contenir un ou plusieurs des colorants suivants : Bleu FD&C n° 1, D&C Jaune n° 10, Rouge FD&C n° 3, Vert FD&C n° 3.

JAMP Diltiazem T se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules à libération prolongée : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.

N'utilisez pas JAMP Diltiazem T dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient de JAMP Diltiazem T ou de son contenant.
- vous souffrez de troubles du rythme cardiaque et vous n'avez pas de stimulateur cardiaque.
- vous avez une pression artérielle très basse (moins de 90 mmHg systolique).
- vous avez un rythme cardiaque très lent (moins de 40 battements/minute).
- vous avez eu une crise cardiaque et vous avez du liquide dans les poumons à la suite d'une insuffisance cardiaque.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous êtes une femme en âge de procréer, à moins que vous et votre professionnel de la santé n'ayez décidé que vous devez prendre JAMP Diltiazem T.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- vous prenez les médicaments suivants :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou la fièvre intense;
 - ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
 - mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser JAMP Diltiazem T, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale.
- vous avez récemment eu une crise cardiaque.
- vous avez une glycémie élevée ou du diabète.
- vous risquez de développer une occlusion intestinale.
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, un nouvel essoufflement, un rythme cardiaque lent ou une pression artérielle basse. Des cas de lésions rénales chez des patients présentant de telles affections ont été signalés.
- vous souffrez d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. JAMP Diltiazem T peut aggraver vos symptômes après une augmentation de la dose.

Autres mises en garde :

JAMP Diltiazem T peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes rénaux :** JAMP Diltiazem T peut causer des problèmes rénaux, même aux doses prescrites. Vous présentez un risque plus élevé si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'un

rythme cardiaque très lent ou d'une pression artérielle très basse.

- **Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang)** : JAMP Diltiazem T peut avoir une incidence sur votre glycémie. Si vous êtes diabétique, surveillez attentivement votre glycémie pendant que vous prenez JAMP Diltiazem T et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau des **effets secondaires graves et des mesures à prendre** pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Chirurgie : Informez tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale (y compris des interventions dentaires).

Grossesse :

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez JAMP Diltiazem T. Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé du meilleur type de contraception à utiliser pendant que vous prenez JAMP Diltiazem T.
- Si vous prenez JAMP Diltiazem T pendant la grossesse, cela pourrait nuire à votre enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, cessez de prendre JAMP Diltiazem T et informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Allaitement : JAMP Diltiazem T passe dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. N'allaitiez pas pendant le traitement par JAMP Diltiazem T. Discutez avec votre professionnel de la santé des façons de nourrir votre bébé pendant cette période.

Adultes (65 ans ou plus) : Des effets secondaires comme une enflure des bras ou des jambes, un rythme cardiaque irrégulier, des étourdissements, des éruptions cutanées et des mictions fréquentes peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de JAMP Diltiazem T. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Examens et analyses :

- Vous aurez des consultations régulières avec votre professionnel de la santé pendant que vous prenez JAMP Diltiazem T afin de surveiller votre santé. Il :
 - effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie et de vos reins, ainsi que votre glycémie;
 - vérifiera vos poumons et s'assurera que vous n'avez pas de problèmes respiratoires.
- JAMP Diltiazem T peut entraîner des résultats d'analyse sanguine anormaux. Votre professionnel de la santé décidera du moment où il doit effectuer les analyses sanguines et interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas JAMP Diltiazem T avec :

- du dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou la fièvre intense;
- de l'ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance;
- du mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie.

Les interactions médicamenteuses graves avec JAMP Diltiazem T comprennent :

- les médicaments utilisés pour prévenir et traiter les caillots sanguins (anticoagulants oraux directs [AOD]), comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

La prise de JAMP Diltiazem T avec l'un de ces médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de prendre ces médicaments.

Les produits suivants pourraient également interagir avec JAMP Diltiazem T :

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampicine, l'érythromycine et la clarithromycine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, comme les alpha-bloquants et les bêtabloquants;
- les médicaments pour le cœur, comme l'amiodarone, la digoxine, la digitaline, la flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine et le vérapamil;
- les médicaments utilisés pour traiter les douleurs thoraciques (angine de poitrine), comme les nitrates à action courte ou prolongée;
- les médicaments utilisés pour contrôler les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin, comme les « statines »;
- les médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique et traiter les ulcères à l'estomac ou aux intestins, comme la cimétidine et la ranitidine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, comme les corticostéroïdes (y compris la méthylprednisolone);
- l'acide acétylsalicylique (AAS ou ASPIRIN) ou les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme le ticagrélor, le cilostazol, le clopidogrel, le dipyridamole, la ticlopidine et la warfarine;
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les anesthésiques;
- la cyclosporine, utilisée pour contrôler le système immunitaire;
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;

- l'imipramine, utilisée pour traiter la dépression;
- la théophylline, utilisée pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires;
- la terfénadine, utilisée pour traiter les allergies;
- le ritonavir, utilisé pour traiter le VIH/sida;
- les produits qui contiennent du calcium, comme les multivitamines avec minéraux;
- les produits de contraste radiologiques.

Alcool

La consommation d'alcool pendant la prise de JAMP Diltiazem T peut entraîner une baisse de la pression artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. Cela est plus susceptible de se produire après la première dose ou lorsque la dose est augmentée. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations de tête légère, des évanouissements, une baisse de la pression artérielle ou une augmentation de la fréquence cardiaque.

Jus de pamplemousse

La consommation de jus de pamplemousse pendant la prise de JAMP Diltiazem T peut entraîner des maux de tête, un rythme cardiaque irrégulier, un œdème (enflure), une prise de poids inexplicquée et des douleurs thoraciques. Informez votre médecin si cela vous arrive. Votre médecin pourrait vous recommander d'éviter le jus de pamplemousse pendant que vous prenez JAMP Diltiazem T.

Comment utiliser JAMP Diltiazem T :

- Prenez JAMP Diltiazem T exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- JAMP Diltiazem T est pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour.
- NE PAS CROQUER NI ÉCRASER les capsules de JAMP Diltiazem T.

Dose habituelle :

Hypertension artérielle : La dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg une fois par jour. Une dose de 120 mg par jour peut être utilisée chez certains patients. Dose maximale : 360 mg par jour.

Douleurs thoraciques (angine de poitrine) : Votre médecin décidera de la meilleure dose pour vous. La dose initiale habituelle est de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Votre dose peut être augmentée lentement (sur 7 à 14 jours) jusqu'à 360 mg une fois par jour.

Surdose :

Les signes d'une surdose de JAMP Diltiazem T comprennent :

- un rythme cardiaque très lent ou irrégulier.
- une pression artérielle très basse.
- des problèmes rénaux.
- un cœur qui ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait ou qui cesse soudainement de battre.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JAMP Diltiazem T, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez votre prochaine dose comme prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de JAMP Diltiazem T :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez JAMP Diltiazem T. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête, étourdissements, malaise;
- Nausées (envie de vomir);
- Bouffées de chaleur (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle;
- Éruption cutanée;
- Enflure temporaire;
- Fatigue et faiblesse inhabituelles;
- Maux d'estomac ou indigestion.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		√	
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensations de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
assise à la position debout).			
Œdème périphérique : (enflure des jambes ou des mains) : jambes, chevilles ou mains enflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur	√		
Infection des voies respiratoires : (rhume) : écoulement nasal ou congestion nasale, mal de gorge, toux, congestion des sinus, douleurs corporelles, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation générale de malaise		√	
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleurs thoraciques) : inconfort à l'épaule, au bras, au dos, à la gorge, à la mâchoire ou aux dents; douleur ou pression dans la poitrine		√	
Dépression : (humeur dépressive qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités entre amis, baisse de la libido et pensées suicidaires ou de mort. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes oculaires : vision trouble, perte de vision d'un œil, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaire, enflure et démangeaisons des paupières	√		
Bloc cardiaque (maladie du système électrique du cœur) : sensations de tête légère, évanouissements, rythme cardiaque irrégulier			√
Insuffisance cardiaque : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice		√	
Hyperglycémie : (taux de augmentation de la soif et de la faim, mictions fréquentes, maux de tête, vision trouble, fatigue	√		
RARE			
Problèmes rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats d'analyse sanguine anormaux, changements de l'état mental (somnolence, confusion, coma)		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs ou enflure à l'estomac, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle		√	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, syndrome pseudo-grippal, ampoules et desquamation de la peau qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleurs ou inconfort thoraciques, sensation de soif, mictions moins fréquentes, diminution du volume d'urine			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicaments-instruments-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver les capsules de JAMP Diltiazem T à la température ambiante (15-30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur JAMP Diltiazem T :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :

JAMP Pharma Corporation

1310 rue Nobel

Boucherville, Québec

J4B 5H3, Canada

Date d'approbation : 2026-02-05