MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTION

5 mg/mL

Antiarythmique

Sandoz Canada Inc.
4600 rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, QC, Canada
J3Z 1G5

Date de Révision : 2 juillet 2026

Control N°: 282393

[Pr]CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTION
5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action
Le diltiazem inhibe le flux des ions et du calcium pendant la dépolarisation de la membrane du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire. Les bienfaits thérapeutiques du diltiazem pour les tachycardies supraventriculaires sont liés à sa capacité de ralentir le temps de conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (A-V) et de prolonger la phase réfractaire du nœud A-V. Le diltiazem démontre des effets qui dépendent de la fréquence sur la conduction du nœud A-V, de sorte qu'il peut réduire de façon sélective la fréquence cardiaque durant les tachycardies associées au nœud A-V, avec peu ou pas d'effet sur la conduction normale du nœud A-V à des fréquences cardiaques normales.

Le diltiazem ralentit la fréquence ventriculaire chez les patients qui affichent une réponse ventriculaire rapide au cours d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire (FFL). Le diltiazem rétablit un rythme sinusal normal dans les tachycardies paroxystiques supraventriculaires (TPSV) en interrompant le circuit de réentrée dans les tachycardies nodales A-V de réentrée et dans les tachycardies réciproques, comme le syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

Le diltiazem prolonge la longueur du cycle sinusal. Il n'a pas d'effet sur le temps de récupération du nœud sinusal ni sur le temps de conduction sino-auriculaire (S-A) chez les patients n'ayant pas de dysfonctionnement du nœud S-A. Le diltiazem n'a pas d'effet électrophysiologique important sur les tissus du cœur qui dépendent des canaux sodiques rapides, comme les tissus His-Purkinje, les muscles auriculaire et ventriculaire et les voies accessoires extra-nodales.

Comme d'autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem, à cause de ses effets sur les muscles lisses des vaisseaux, diminue la résistance périphérique totale ce qui entraîne une diminution des tensions artérielles systolique et diastolique.

Hémodynamiques
Chez les patients qui souffrent de maladies cardio-vasculaire, le diltiazem administré en bolus unique intraveineux parfois suivis d'une perfusion continue réduit la tension artérielle, la résistance vasculaire systémique, le produit fréquence-tension , la résistance vasculaire coronarienne et augmente le débit sanguin coronarien. On observera généralement une réponse dans les 3 minutes et une réduction maximale de la fréquence cardiaque se produisant dans les 2 à 7 minutes suivant l'administration d'un ou deux bolus intraveineux de diltiazem. La réduction de la fréquence cardiaque peut durer de 1 à 3 heures. Après l'arrêt de la perfusion, la diminution de

la fréquence cardiaque peut durer de 0,5 heure à plus de 10 heures (durée médiane : 7 heures). Si de l'hypotension apparaît, elle peut persister de façon similaire.

Dans un nombre limité d'études de patients dont le myocarde était compromis (insuffisance cardiaque congestive sévère, infarctus aigu du myocarde, myocardiopathie obstructive), l'administration de diltiazem par voie intraveineuse n'a eu aucun effet significatif sur la contractilité, sur la pression diastolique et sur la pression du ventriculaire gauche, ou sur la pression capillaire pulmonaire. La fraction d'éjection moyenne, le débit/index cardiaque n'ont pas changé ou ont augmenté. Les effets hémodynamiques atteignent généralement leur maximum entre 2 et 5 minutes après l'injection. Toutefois, on a rapporté, bien que rarement, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la fonction ventriculaire était déjà altérée.

Pharmacodynamique

En appliquant le modèle effet (E_{max}) sigmoïde, on a déterminé qu'il existait une corrélation significative entre la prolongation de l'intervalle PR et la concentration plasmatique de diltiazem chez des volontaires sains. Par contre, il n'existait aucune corrélation entre les changements de la fréquence cardiaque, des pressions sanguines systolique et diastolique et les concentrations plasmatiques de diltiazem chez des volontaires sains. On a observé une corrélation linéaire entre la réduction de la pression artérielle moyenne et la concentration plasmatique de diltiazem chez un groupe de patients hypertendus.

En appliquant le modèle E_{max} sigmoïde, on a observé une corrélation significative entre le pourcentage de réduction de la fréquence cardiaque et les concentrations plasmatiques de diltiazem, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire. En utilisant cette relation, on a établi que le taux plasmatique moyen de diltiazem requis pour réduire la fréquence cardiaque de 20 % de était de 80 ng/mL. Il a été démontré que des concentrations plasmatiques moyennes de 130 ng/mL et de 300 ng/mL produisent une réduction de la fréquence cardiaque de 30 % et 40 %, respectivement.

Pharmacocinétique

À la suite d'une injection unique intraveineuse chez des hommes volontaires sains, le diltiazem semble obéir à une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 10,5 à 21,0 mg. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3,4 heures. Le volume apparent de distribution du diltiazem est d'environ 305 L. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique important avec une clairance systémique d'environ 65 L/h.

À la suite d'une perfusion intraveineuse à vitesse constante chez des hommes volontaires sains, la pharmacocinétique du diltiazem est non linéaire pour les vitesses de perfusion allant de 4,8 à 13,2 mg/h pendant 24 heures. Dans cette intervalle de perfusion, lorsque la dose augmente, la clairance systémique diminue de 64 à 48 L/h tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique passe de 4,1 à 4,9 heures. Le volume apparent de distribution reste le même (360 à 391 L).

Les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire ont présenté une diminution de la clairance systémique du diltiazem comparativement aux volontaires sains. Chez les patients recevant des bolus allant de 2,5 mg à 38,5 mg, la clairance systémique moyenne était

de 36 L/h. Dans les cas de perfusions continues à raison de 10 mg/h ou de 15 mg/h pendant 24 heures, la clairance systémique du diltiazem était en moyenne de 42 L/h et de 31 L/h respectivement.

Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N- et la O-déméthylation (via le cytochrome P450), la déacétylation (dont les estérases plasmatiques et tissulaires sont responsables), ainsi que la conjugaison (par sulfatation et par glucuroconjugaison). Des études *in vitro* ont montré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme CYP responsable de la N-déméthylation. Les métabolites N-déméthyldiltiazem, déacétyldiltiazem, déacétyl-N-déméthyldiltiazem, déacétyl-O-déméthyldiltiazem et déacétyl-*N, O*-déméthyldiltiazem ont été identifiés dans l'urine chez l'humain suivant une administration par voie orale. Après son administration orale, on retrouve de 2 à 4 % de diltiazem sous forme inchangée dans l'urine. Les médicaments qui déclenchent ou inhibent l'activité des enzymes microsomiques du foie peuvent modifier le métabolisme du diltiazem.

Cependant, après une injection intraveineuse unique de chlorhydrate de diltiazem, on ne détecte aucune trace de N-déméthyldiltiazem et de déacétyldiltiazem, les deux principaux métabolites présents dans le plasma après l'administration orale du médicament. Ces métabolites sont néanmoins présents après une perfusion intraveineuse à vitesse constante pendant 24 heures. La mesure de la radioactivité totale, après une administration intraveineuse de courte durée chez des volontaires en bonne santé, laisse croire qu'il existe d'autres métabolites non identifiés à des concentrations plus élevées que le diltiazem et dont l'élimination est plus lente. En effet, la demi-vie d'élimination plasmatique de la radioactivité totale est d'environ 20 heures alors qu'elle n'est que de 2 à 5 heures pour le diltiazem.

Le diltiazem se lie dans une proportion de 70 à 80 % aux protéines plasmatiques.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Chlorhydrate de Diltiazem Injection est indiqué dans les cas suivants :

Fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire
Contrôle temporaire de la fréquence ventriculaire rapide dans la fibrillation auriculaire/flutter auriculaire. Il ne doit pas être utilisé dans les cas de fibrillation auriculaire /flutter auriculaire associés à une voie accessoire de conduction court-circuitant les voies normales, comme dans le cas du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), ou à un syndrome avec raccourcissement de l'intervalle PR, tel le syndrome de Lown-Ganong-Levine. Chlorhydrate de Diltiazem Injection rétablit rarement un rythme sinusal normal dans les cas de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.

Tachycardie paroxystique supraventriculaire
Rétablissement rapide du rythme sinusal dans les tachycardies paroxystiques supraventriculaires (TPSV). Ceci comprend aussi les tachycardies nodales A-V de réentrée et les tachycardies réciproques associées à une voie accessoire extra-nodale, comme dans le cas du syndrome de WPW, ou un syndrome avec raccourcissement de l'intervalle PR, tel le syndrome de Lown-

Ganong-Levine. À moins de contre-indications, des manœuvres vagales doivent être tentées avant l'administration de Chlorhydrate de Diltiazem Injection.

L'administration de Chlorhydrate de Diltiazem Injection pour régulariser la fréquence ventriculaire chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, ou pour rétablir le rythme sinusal chez les patients avec tachycardies paroxystiques supraventriculaires doit se faire avec prudence lorsque l'état hémodynamique du patient est précaire ou lorsque celui-ci prend d'autres médicaments susceptibles de diminuer une ou plusieurs des variables suivantes : résistance périphérique, remplissage myocardial, contractilité du myocarde ou propagation de l'impulsion électrique dans le myocarde.

Pour l'une ou l'autre de ces indications il est important d'assurer une surveillance continue de l'ECG et de mesurer fréquemment la pression sanguine du patient. Un défibrillateur et un équipement d'urgence doivent être accessibles rapidement.

CONTRE-INDICATIONS

Le diltiazem est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Syndrome de dysfonctionnement sinusal, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque ventriculaire fonctionnel.
- Bloc A-V du deuxième ou du troisième degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque ventriculaire fonctionnel.
- Hypersensibilité connue au diltiazem.
- Hypotension grave ou choc cardiogène.
- Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associés à une voie accessoire, comme dans le cas du syndrome de WPW, ou à un syndrome avec raccourcissement de l'intervalle PR, tel le syndrome de Lown-Ganong-Levine. Comme dans le cas des autres agents qui ralentissent la conduction dans le nœud A-V sans prolonger la phase réfractaire de la voie accessoire (ex. vérapamil, digoxine), il arrive, bien que rarement, que les patients traités par Chlorhydrate de Diltiazem Injection et qui souffrent de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associés à une voie accessoire puissent subir une accélération de la fréquence cardiaque accompagnée d'une hypotension mettant la vie en danger.
- Tachycardie ventriculaire. L'administration d'autres antagonistes des canaux calciques à des patients qui ont une tachycardie avec élargissement du complexe (QRS ≥ 0,12 seconde) a entraîné une détérioration hémodynamique et une fibrillation ventriculaire. Il est important de poser un diagnostic exact et de distinguer la tachycardie avec élargissement du complexe QRS d'origine supraventriculaire de la tachycardie d'origine ventriculaire avant d'administrer Chlorhydrate de Diltiazem Injection.
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables touchant la grossesse ont été rapportés chez l'animal. Les études portant sur l'administration de doses répétées ont révélé une incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale chez la progéniture des souris qui avaient reçu des doses orales de chlorhydrate de diltiazem supérieures à 50 mg/kg.

Chez la progéniture des souris ayant reçu une seule dose orale de 50 ou 100 mg/kg au jour 12 de la période de gestation, l'incidence de fentes palatines et d'extrémités mal formées étaient significativement supérieures. Les malformations vertébrales étaient plus prévalent lorsqu'elles recevaient le médicament au jour 9. Chez les rats, il y avait significativement plus de morts fœtal lorsque des doses de 200 et 400 mg/kg étaient données oralement aux jours 9 à 14 de la période de gestation. Les études de doses orales uniques chez les rats ont donné comme résultat une incidence significative de malformations squelettiques dans la progéniture du groupe ayant reçu 400 mg/kg au jour 11. Chez les lapins, toutes les lapines enceintes ayant reçues 70 mg/kg oralement du jour 6 à 18 de la période de gestation ont avorté, à une dose de 35 mg/kg, une augmentation significative de malformations squelettiques a été rapportée dans la progéniture (voir TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction).

- Les bêta-bloquants et le diltiazem par voie **intraveineuse** ne doivent pas être administrés ensembles ou à un intervalle rapproché (à l'intérieure de quelques heures).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge la conduction dans le nœud A-V et la phase réfractaire, ce qui peut rarement entraîner un bloc A-V du deuxième ou du troisième degré en présence d'un rythme sinusal. L'utilisation concomitante de diltiazem avec des agents qui modifient la conduction cardiaque (tel que les bêta-bloquants, digitoxine ou amiodarone) peut avoir des effets additifs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si un bloc A-V de degré élevé se produit lors du rythme sinusal, l'administration intraveineuse de diltiazem doit être interrompue et des mesures d'appoint appropriées doivent être instituées (voir SURDOSAGE).

Insuffisance cardiaque congestive

Même si le diltiazem a un effet inotrope négatif sur des préparations de tissu animal isolé, les études hémodynamiques réalisées chez des humains dont la fonction ventriculaire était normale et chez des patients dont le myocarde était compromis (comme dans le cas d'insuffisance cardiaque congestive sévère, IM aiguë et myocardiopathie obstructive) n'ont pas révélé de réduction de l'index cardiaque, ni d'effets négatifs constants sur la contractilité (dp/dt). L'administration **orale** de diltiazem est contre-indiquée chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui souffrent d'insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire. On dispose de peu de données sur l'utilisation du diltiazem chez les patients dont la fonction ventriculaire est altérée. La prudence est donc de mise lors de l'administration du médicament à ces patients.

Hypotension

Un abaissement de la pression sanguine associé au traitement par le diltiazem peut, à l'occasion, entraîner une hypotension symptomatique (voir EFFETS INDESIRABLES). Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, 3,2 % des patients ont nécessité une intervention quelconque (administration de solutions intraveineuses ou position de Trendelenburg) visant à maintenir la pression sanguine après l'administration du diltiazem. On doit utiliser le diltiazem intraveineux avec prudence pour régulariser la fréquence ventriculaire chez les patients qui souffrent d'une arythmie supraventriculaire et dont l'état hémodynamique est précaire. De plus, il faut faire

preuve de prudence si les patients reçoivent d'autres médicaments qui diminuent la résistance périphérique, le volume intravasculaire, la contractilité ou la conduction myocardiques.

Lésions hépatiques aiguës
On a observé, bien que rarement, des hausses marquées des enzymes comme la phosphatase alcaline, la LDH, l'ASAT et l'ALAT ainsi que des symptômes évoquant une lésion hépatique aiguë après l'administration orale de diltiazem. Bien qu'on n'ait pu établir un lien de cause à effet avec le diltiazem dans tous les cas, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, il existe une possibilité de lésion hépatique aiguë à la suite de l'administration intraveineuse de diltiazem.

Extrasystoles ventriculaires (ESV)
Le rétablissement du rythme sinusal dans la TPSV grâce à l'administration intraveineuse de diltiazem peut entraîner des ESV. Ces ESV sont passagères, en général bénignes et apparemment sans valeur clinique significative. Des complexes ventriculaires similaires ont aussi été notés au cours des cardioversions, d'autres traitements pharmacologiques et lors du rétablissement spontané du rythme sinusal dans la TPSV.

Affections dermatologiques
Des symptômes dermatologiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES) peuvent être passagers et peuvent disparaître même si l'utilisation de diltiazem continue. Des symptômes dermatologiques progressant en érythème polymorphe et/ou d'une dermatite exfoliatrice ont été rapportés, bien que rarement, à la suite de l'administration de diltiazem par voie orale (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, il existe un risque que ces réactions dermatologiques se manifestent à la suite de l'administration intraveineuse de diltiazem. L'administration du médicament devrait être interrompue si une réaction dermatologique persiste.

Fonction hépatique ou rénale altérées
Le diltiazem subit un métabolisme hépatique important et est excrété par le rein et dans la bile. Le médicament doit donc être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée. La surveillance des paramètres de laboratoires de la fonction rénale ou hépatique est recommandée. Il a été démontré que la cirrhose du foie réduit la clairance apparente de diltiazem par voie orale et prolonge sa demi-vie tout en augmentant sa biodisponibilité de 69 %.

Dans le cadre d'études de toxicité subaiguë et chronique effectuées chez le chien et le rat, des doses orales élevées de diltiazem ont été associées à des lésions hépatiques. Dans des études spéciales de toxicité hépatique subaiguë, des doses de 125 mg/kg et plus administrées par voie orale à des rats et ont été associées à des changements histologiques du foie qui étaient réversibles lors de l'interruption du médicament. Chez le chien, des doses orales de 20 mg/kg ont aussi été associées à des changements hépatiques, cependant ces changements étaient réversibles lors de la poursuite du dosage.

Mères qui allaitent
Il a été rapporté que le diltiazem est excrété dans le lait maternel humain. Un compte rendu semble indiquer que les concentrations de diltiazem dans le lait maternel, lorsqu'il est administré par voie orale, peuvent être similaires aux concentrations sériques. Puisque l'innocuité de

diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne devrait pas être donné aux mères qui allaitent.

Usage en pédiatrie
L'innocuité et l'efficacité du diltiazem n'ont pas été établies chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Compte tenu du risque d'effets additifs, il faut être prudent lors de l'administration du diltiazem en association avec d'autres agents qui modifient la contractilité cardiaque et/ou la conduction dans les nœuds A-V ou S-A (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système cytochrome P450
Comme pour tout médicament, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients qui prennent plusieurs médicaments. Les antagonistes des canaux calciques subissent une biotransformation par le cytochrome P450. L'administration concomitante de diltiazem avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie métabolique peut entraîner une altération de la biodisponibilité. Il peut être nécessaire, au moment de commencer ou d'interrompre l'administration concomitante de diltiazem, d'ajuster la posologie des médicaments qui sont métabolisés de façon similaire à ce dernier, en particulier de ceux dont l'indice thérapeutique est faible. Il faudra aussi ajuster la posologie des médicaments chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est altérée, afin de maintenir leur concentration sanguine à des niveaux thérapeutiques optimaux,

Les médicaments reconnus comme des inhibiteurs du cytochrome P450 comprennent les azoles antifongiques, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

Les médicaments dont on sait qu'ils ont la propriété de stimuler le cytochrome P450 comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments dont on sait qu'ils sont métabolisés par le cytochrome P450 comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, la terfénadine et la théophylline.

Amiodarone
De graves anomalies du système de conduction, incluant bloc cardiaque à différents degrés, l'arrêt sinusal et le débit cardiaque faible/grave menaçant la vie ont été rapportés suivant l'usage concomitant de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent avoir aussi des effets additifs sur la conduction cardiaque et la contractilité.

Anesthésiques
La dépression de la contractilité cardiaque, de la conductivité et de l'automatisme, de même que la vasodilatation associées aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs des canaux calciques. Il est donc important d'ajuster soigneusement la posologie des anesthésiques et des bloqueurs des canaux calciques lorsqu'ils sont utilisés en concomitance.

Benzodiazépines
Le diltiazem augmente de façon significative les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam.

Bêta-bloquants
Des patients recevant un traitement chronique de bêta-bloquants par voie orale ont reçu du diltiazem par voie intraveineuse. De façon générale, l'association de ces deux médicaments a été bien tolérée et n'a pas engendré d'effets indésirables graves. Il faut cependant tenir compte de la possibilité de bradycardie, de bloc A-V et/ou de dépression de la contractilité chez les patients recevant du diltiazem intraveineux ainsi qu'un traitement chronique de bêta-bloquants par voie orale (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'administration **orale** de diltiazem avec du propranolol chez cinq volontaires sains a entraîné une hausse des niveaux de propranolol chez tous les sujets et une augmentation de la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %. *In vitro*, le diltiazem semble déplacer le propranolol de ses sites de liaison.

Antagonistes du calcium
L'expérience clinique limitée semble indiquer que dans certaines conditions sévères ne répondant pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'utilisation du diltiazem en conjonction avec à l'un ou à l'autre de ces agents pourrait être bénéfique.

Carbamazépine
On a signalé que l'administration orale concomitante de diltiazem et de carbamazépine entraînait une élévation des concentrations sériques de carbamazépine (augmentation de 40 à 72 %) atteignant un niveau toxique dans certains cas. Les patients recevant ces médicaments en concomitance devraient être surveillés pour une éventuelle interaction médicamenteuse potentielle.

Cimétidine
Une étude chez 6 volontaires sains a révélé une augmentation significative de la concentration plasmatique maximale de diltiazem (58 %) et de l'aire sous la courbe (53 %), après un traitement d'une semaine à raison de 1200 mg de cimétidine par jour et d'une seule dose de 60 mg de diltiazem par voie orale. La ranitidine a entraîné une augmentation plus faible et non significative de ces paramètres. Les patients recevant du diltiazem devraient faire l'objet d'une étroite surveillance au moment d'entreprendre ou d'interrompre un traitement par la cimétidine, afin qu'on puisse déceler les changements de l'effet pharmacologique. Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose du diltiazem.

Cyclosporine
Lors d'études auxquels participaient des patients ayant subi une transplantation cardiaque et rénale, on a observé une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine. Chez les receveurs de greffe cardiaque et rénale, une réduction de la dose de la cyclosporine de 15 à 48 % était nécessaire afin de maintenir des concentrations de cyclosporine similaires à celles observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces agents doivent être administrés en concomitance, il faudra surveiller les concentrations de cyclosporine, spécialement lorsque le traitement de

diltiazem est entrepris, interrompu ou ajusté. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques du diltiazem n'a pas été évalué.

Dérivés digitaliques
Le diltiazem a été administré par voie intraveineuse à des patients digitalisés par voie orale ou intraveineuse. L'association de ces deux médicaments a bien été tolérée et n'a pas engendré d'effets indésirables graves. Par contre, comme ces deux médicaments modifient la conduction dans le nœud A-V, les patients doivent être surveillés pour éviter tout ralentissement excessif de la fréquence cardiaque et/ou un bloc A-V.

Lovastatin
Dans une étude de 10 sujets, l'administration simultanée de diltiazem (120 mg bid, diltiazem SR) avec lovastatin a résulté en une augmentation de 3 à 4 fois de la moyenne de l'ASC et du C_{max} de lovastatin versus l'administration de lovastatin seul. On n'a pas observé de changement dans l'ASC et le C_{max} de pravastatin durant l'administration simultanée avec le diltiazem. Les niveaux plasmatiques de diltiazem n'étaient pas affectés de façon significative par le lovastatin ou le pravastatin.

Rifampicine
L'administration concommitante de diltiazem et de rifampicine a entraîné une réduction marquée des concentrations sanguines de diltiazem et de son effet thérapeutique.

Dérivés nitrés à courte action et à action prolongée
Le diltiazem peut être administré en toute sécurité avec les dérivés nitrés, mais peu d'études contrôlées ont évalué l'efficacité de cette association dans le traitement de l'angine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été déterminés lors d'études cliniques contrôlées auxquels ont participé 411 patients souffrant de tachycardie paroxystique supraventriculaire, de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire. On a rapporté des effets indésirables chez 17,3 % des patients recevant du chlorhydrate de diltiazem injection, et 1,5 % des patients ont dû interrompre le traitement.

L'expérience acquise dans le monde entier auprès de plus de 1300 patients était similaire.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence d'au moins 1 %) étaient : l'hypotension (7,5 %), l'hypotension symptomatique (3,2 %), les réactions au site de l'injection (p. ex. démangeaisons, brûlure) 3,9 %, la vasodilatation (bouffées vasomotrices) 1,7 % et l'arythmie 1,0 % (rythme jonctionnelle ou dissociation isorythmique).

De plus, les effets suivants ont été signalés dans moins de 1 % des études cliniques ou durant les études de pharmacovigilance.

Cardiovasculaire *:* Flutter auriculaire, bloc A-V du premier degré, bloc A-V du deuxième degré, bradycardie, douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal,

dysfonctionnement du nœud sinusal, syncope, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

Dermatologiques : Prurit, transpiration.

Gastro-intestinal : Constipation, hausse de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique, transaminase glutamique pyruvique sérique ou des phosphatases alcalines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), nausées, vomissements.

Système nerveux : Étourdissements, paresthésie.

Autres : Amblyopie, asthénie, sécheresse de la bouche, dyspnée, œdème général, céphalée, hyperuricémie.

D'autres effets associés au diltiazem administré par voie orale, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques sur le chlorhydrate de diltiazem injection, ont été notés.

Cardiovasculaire : Bloc A-V du troisième degré, bloc de branche, anomalies de l'ECG, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

Dermatologiques : Alopécie, pustulose aiguë généralisée exanthémateux, érythème polymorphe (syndrome Steven-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), dermatite exfoliatrice (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), éruptions généralisées certaines identifiées comme vascularite leucocytoclastique, pétéchie, photosensibilité, purpura, éruptions cutanées, urticaire.

Gastro-intestinal : Anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, augmentations des taux de SGPT et de LDH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), soif, gain pondéral.

Système nerveux : Rêves anormaux, amnésie, dépression, symptômes extrapyramidaux, anomalies de la démarche, hallucinations, insomnie, nervosité, changement de personnalité, somnolence, tremblements.

Autres : Augmentation des taux de créatine phospho-kinase (CPK), décollement rétinien, épistaxis, irritation des yeux, hyperplasie gingivale, anémie hémolytique, hyperglycémie, impuissance, augmentation du temps de saignement, leukopénie, crampes musculaires, congestion nasale, nycturie, douleurs ostéo-articulaires, polyurie, rétinopathie, troubles sexuels, thrombopénie, acouphène.

Des événements tels que des infarctus du myocarde ont été observés qui ne se distinguent pas facilement de l’évolution normale de la maladie chez le patient.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Les données sur le surdosage sont peu nombreuses. Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée les mesures d'appoint appropriées doivent être entreprises. On peut considérés les mesures suivantes :

Bradycardie
Administrer de l'atropine (0,60 à 1,0 mg). S'il n'y a pas de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc A-V de degré élevé
Administrer le même traitement que ci-dessus pour brabycardie. Un bloc A-V de degré élevé fixe devrait être traité par stimulation du cœur.

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

Hypotension - Administrer des vasopresseurs (p. ex., dopamine ou noradrénaline)
L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour renverser les effets pharmacologiques du surdosage par le diltiazem n'est pas constante. On a rapporté quelques cas où le surdosage par des antagonistes des canaux calciques associés à de l'hypotension ou de la bradycardie qui était au départ réfractaire à l'atropine sont devenus plus sensibles à l'atropine après avoir reçus du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, on a administré le calcium (à raison de 1 g de chlorure de calcium ou de 3 g de gluconate de calcium) par voie intraveineuse sur une période de 5 minutes, et ce, toutes les 10 à 20 minutes, au besoin. On a également administré une perfusion de gluconate de calcium à raison de 2 g à l'heure pendant 10 heures. Il peut être nécessaire d'administrer une perfusion de calcium pendant 24 heures ou plus. Il faut toutefois surveiller l'apparition de signes d'hypercalcémie.

Le traitement et la posologie dépendent de la gravité de l'état clinique du patient ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant.

On a établi que les DL_{50} intraveineuses pour la souris et le rat se situaient respectivement entre 58 et 61 mg/kg et entre 38 et 39 mg/kg. La dose toxique chez l'humain n'est pas connue.

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).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injections intraveineuses directes uniques (bolus)

La dose initiale de Chlorhydrate de Diltiazem Injection devrait être de 0,25 mg/kg de poids corporel sous forme de bolus administré sur une période de 2 minutes. Si la réponse n'est pas satisfaisante, il est possible d'administrer une deuxième dose après 15 minutes. Le second bolus de Chlorhydrate de Diltiazem Injection devrait être de 0,35 mg/kg de poids corporel et être administré sur une période de 2 minutes. Les doses subséquentes de bolus devraient être déterminées en fonction de chaque patient. Chez certains patients, une dose initiale de 0,15 mg/kg peut être efficace, mais sa durée d'action peut être plus courte.

Perfusion intraveineuse continue

Pour la réduction continue de la fréquence cardiaque (jusqu'à 24 heures) chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire, on peut administrer une perfusion intraveineuse de Chlorhydrate de Diltiazem Injection. Immédiatement après l'administration de bolus de 0,25 mg/kg ou 0,35 mg/kg de Chlorhydrate de Diltiazem Injection et réduction de la fréquence cardiaque, il faut amorcer une perfusion intraveineuse de Chlorhydrate de Diltiazem Injection. La vitesse de perfusion initiale recommandée du Chlorhydrate de Diltiazem Injection est de 10 mg/h. On peut augmenter la vitesse de perfusion de 5 mg/h à 15 mg/h, au besoin, si une réduction accrue de la fréquence cardiaque est requise. Certains patients peuvent continuer de bien répondre à une vitesse de perfusion initiale de 5 mg/h. Les perfusions peuvent être maintenues jusqu'à 24 heures.

Le diltiazem administré en perfusion intraveineuse continue présente une pharmacocinétique non linéaire proportionnelle à la dose. Les perfusions de plus de 24 heures et les vitesses de perfusion supérieures à 15 mg/h n'ont pas été étudiées. Par conséquent, les perfusions qui excèdent 24 heures et les vitesses de perfusion qui dépassent 15 mg/h ne sont pas recommandées.

Transition à un autre traitement antiarythmique

L'expérience sur l'utilisation d'agents antiarythmiques après l'administration de Chlorhydrate de Diltiazem Injection est limitée. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, l'administration d'agents antiarythmiques, visant à maintenir la réduction de la fréquence cardiaque dans la fibrillation auricularie ou le flutter auriculaire ou comme prophylaxie de la tachycardie paroxystique supraventriculaire, a généralement été entreprise dans les 3 heures suivant l'administration en bolus. La dose devrait être déterminée sur une base individuelle, et il est

important de consulter la monographie des manufacturiers respectifs pour obtenir les renseignements appropriés sur la posologie et l'administration des agents antiarythmiques.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

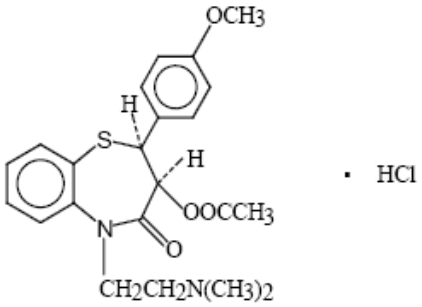
Nom propre : Chlorhydrate de diltiazem

Nom chimique : (2S,3S)-3-acétyloxy-5-{2-(dimethyl-amino)éthyl}-2-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepine-4(5H)-un chlorhydrate

1.5-benzothiazépine-4 (5H) un,3- (acétyloxy) -5- {2- (diméthyl-amino)éthyl}- 2,3dihydro-2- (4-méthoxy-phényl)-, monochlorhydrate, (+) -cis

(+) -5- {2- (Diméthylamino) éthyl}- cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2- (p-méthoxy-phényl) -1,5- benzothiazépine-4 (5H) –un acétate (ester) monochlorhydrate

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 450,98 g/mol

Description : Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline blanche.

Solubilité : Il est soluble dans l'eau, le méthanol et le dichlorométhane, légèrement soluble dans l'éthanol.

pH : pH (1 % solution) : Entre 4,3 et 5,3

pKa : Entre 6,94 et 8,94

Point de fusion : Entre 210°C et 215°C

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chlorhydrate de Diltiazem Injection, 5 mg/mL
Chaque mL contient 5 mg de chlorhydrate de diltiazem, 0,75 mg d'acide citrique, 0,65 mg de citrate de sodium dihydrate, solution de sorbitol USP 70 % p/p (71,4 mg), de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour injection.

Préparation de la solution intraveineuse
Dilution pour perfusion intraveineuse continue
Pour préparer Chlorhydrate de Diltiazem Injection en vue d'une perfusion intraveineuse continue, il faut transférer de façon aseptique la quantité appropriée (voir le tableau) de Chlorhydrate de Diltiazem Injection dans le volume désiré de Chlorure de sodium pour injection USP 0,9% ou Dextrose pour injection USP 5 %. Il faut bien mélanger. Utiliser la solution dans les 24 heures qui suivent.

Volume de diluant	Quantité de Chlorhydrate de Diltiazem Injection	Concentration finale	Administration	
			Dose	Vitesse de perfusion
100 mL	125 mg (25 mL)	1,0 mg/mL	5 mg/h*	5 mL/h
			10 mg/h	10 mL/h
			15 mg/h	15 mL/h
250 mL	250 mg (50 mL)	0,83 mg/mL	5 mg/h*	6 mL/h
			10 mg/h	12 mL/h
			15 mg/h	18 mL/h
500 mL	250 mg (50 mL)	0,45 mg/mL	5 mg/h*	11 mL/h
			10 mg/h	22 mL/h
			15 mg/h	33 mL/h

* La vitesse de perfusion initiale recommandée pour le Chlorhydrate de Diltiazem Injection est de 10 mg/h. Une vitesse de perfusion de 5 mg/h peut toutefois convenir à certains patients.

On a vérifié la compatibilité du Chlorhydrate de Diltiazem Injection avec deux solutions intraveineuses utilisées couramment à des concentrations allant de 0,45 mg/mL à 1,0 mg/mL. Chlorhydrate de Diltiazem Injection est physiquement compatible et chimiquement stable dans les solutions parentérales de Chlorure de sodium pour injection USP 0,9 % ou de Dextrose pour injection USP 5 %, cela pendant au moins 24 heures lorsqu'il est conservé dans des flacons de verre ou dans des sacs de chlorure de polyvinyle (PVC) à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 30°C, à la lumière ambiante, ou s'il est réfrigéré, entre 2 et 8°C.

Chlorhydrate de Diltiazem Injection ne doit pas être mélangé dans le même contenant avec d'autres médicaments à cause des possibilités d'incompatibilité physique. On a observé des incompatibilités physiques (formation d'un précipité ou turbidité) lorsque Chlorhydrate de

Diltiazem Injection était administré dans la même tubulure de perfusion que les médicaments suivants : acétazolamide, acyclovir, aminophylline, ampicilline, ampicilline sodique/ sulbactam sodique, céfamandole, céfopérazone, diazépam, furosémide, hydrocortisone succinate de sodium, insuline (régulier; 100 unités/mL), méthylprednisolone succinate de sodium, mezlocilline, nafcilline, phénytoïne, rifampicine, et bicarbonate de sodium. Il est donc recommandé de ne pas administrer Chlorhydrate de Diltiazem Injection en concomitance dans la même tubulure de perfusion.

Comme pour tous produits médicamenteux parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour s'assurer de la limpidité, de l'absence de particules et d'une décoloration, ainsi que l'absence d'un précipité et de fuite avant l'administration lorsque la solution et le contenant le permettent.

Chlorhydrate de Diltiazem Injection 5 mg/mL est disponible en fioles de 5 mL et 10 mL, à usage unique, boîtes de 10. **Jeter toute portion inutilisée.**

Le bouchon en caoutchouc chlorobutyle n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver Chlorhydrate de Diltiazem Injection au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler. Lorsque le produit est entreposé à la température ambiante, il faut le jeter après 1 mois.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études chez l'animal ont établi que le diltiazem ralentit la conduction dans le nœud A-V et prolonge sa période réfractaire. C'est pour ces effets électrophysiologiques sur le noeud A-V, qui sont proportionnels à la dose et à la concentration plasmatique du médicament, que le diltiazem est utilisé dans le traitement des tachyarythmies supraventriculaires. La capacité du diltiazem d'allonger le temps de conduction a été démontrée par la perfusion de nœuds A-V isolés ainsi qu'*in vivo*. Chez des chiens normotendus ayant reçu 0,01, 0,02, 0,04 ou 0,08 mg/kg/min de diltiazem IV pendant 30 minutes, ces effets sur le nœud A-V sont survenus à des doses légèrement inférieures à celles provoquant des effets bradycardiques (nœud sino-auriculaire) ou hypotensifs. On a noté une augmentation significative de la période réfractaire du nœud A-V chez le groupe ayant reçu 0,02 mg/kg/min alors que les variables hémodynamiques étaient altérées de façon significative chez les groupes ayant reçu 0,04 et 0,08 mg/kg/min.

Chez des chiens anesthésiés, le diltiazem, à raison de 400 mcg/kg + 4 mcg/kg/min IV, a ralenti de 37 % la conduction dans le nœud A-V, produisant des taux plasmatiques moyens de 175 ng/mL. Une autre étude a donné des résultats semblables. Au cours d'une perfusion de 30 minutes, le diltiazem, administré à raison de 1,2 mg/kg IV, a augmenté de 50 % l'intervalle A-H (ou un ralentissement de la conduction dans le nœud A-V) et prolongé la période réfractaire du nœud A-V.

Un certain nombre d'études chez l'animal ont examiné l'effet antiarythmique du diltiazem sur les arythmies causées par l'ischémie cardiaque. Chez des chiens atteints d'occlusion coronarienne, une perfusion IV de 0,02 mg/kg/min de diltiazem pendant 30 minutes a diminué le dysfonctionnement de la conduction entraîné par l'ischémie, réduisant de ce fait les arythmies et la fibrillation ventriculaire. L'effet antiarythmique de pointe du diltiazem administré en bolus IV de 0,1 mg/kg est survenu au bout d'environ trois minutes et a persisté pendant cinq minutes.

Les effets bénéfiques du diltiazem ont aussi été mis en évidence chez le chat et le porc. En effet, on a administré une injection de 0,1 mg/kg suivie d'une perfusion de 0,2 mg/kg/heure de diltiazem à des chats souffrant d'arythmies entraînées par une combinaison d'ischémie myocardique aiguë et d'hyperactivité sympathique; ce traitement a entraîné la disparition de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaires qui s'étaient respectivement produites chez 64 % et 36 % des animaux du groupe témoin. Chez les porcs, on a réussi à diminuer les troubles de la conduction, provoqués pas l'ischémie résultant de l'occlusion d'une artère coronaire, de façon proportionnelle à la dose en administrant du diltiazem en prétraitement (0,01, 0,1, 0,3 ou 1,0 mg/kg) 5 minutes avant l'occlusion.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèces	Sexe	DL_{50} (mg/kg)	DL_{50} Intervalle de confiance 95 %
Orale	Souris	M et F	415-740	(343-852)
	Rat	M et F	560-810	(460-1004)
Sous-cutanée	Souris	M et F	260-280	(220-307)
	Rat	M et F	520-550	(452-672)
Intra-péritonéale	Souris	M et F	187	(165-211)
	Rat	M et F	211	(155-287)
Intraveineuse	Souris	M et F	58-61	(52-69)
	Rat	M et F	38-39	(34-44)

Le diltiazem a également été administré par voie intraveineuse à des chiens à raison de 8 à 32 mg/kg. Les chiens recevant 8 mg/kg ont présenté une diminution de l'activité seulement tandis que ceux recevant 32 mg/kg sont morts. Les chiens recevant 12 mg/kg ou plus ont montré une diminution de l'activité, une perte du réflexe de redressement, des convulsions, de la détresse respiratoire et de l'opisthotonos. La gravité et la durée de ces observations étaient en fonction de la dose.

Les symptômes de toxicité se sont révélés semblables chez la plupart des espèces. À des doses élevées, on a observé une diminution de l'activité, une prostration, de la diurèse, des convulsions toniques et cloniques, de l'ataxie, une perte du tonus musculaire et du réflexe de redressement ainsi que de la détresse respiratoire. Les symptômes sont survenus immédiatement après l'administration du diltiazem, leur gravité et leur durée ont été fonction de la dose, et ils ont disparu dans les 24 heures.

Toxicité subaiguë
Le diltiazem injectable a été administré par voie intraveineuse à des rats à raison de doses de 3, 6 et 18 mg/kg/jour durant 28 jours consécutifs. Une femelle recevant 18 mg/kg/jour est morte le vingt-septième jour. Aucune anomalie attribuable au traitement n'a été notée à l'examen macroscopique ou histopathologique. Des changements électrocardiographiques transitoires et des crises convulsives se sont produits dans le groupe recevant 18 mg/kg/jour. De la bradycardie et de la détresse respiratoire passagères ont été observées chez certains animaux traités par des doses de 6 et 18 mg/kg/jour. Aucune anomalie n'a été décelée chez les animaux traités par des doses de 3 mg/kg/jour.

L'injection intraveineuse de diltiazem injectable à des chiens deux fois par jour à raison de 0,5, 1,5 et 4,5 mg/kg pendant 28 jours consécutifs a provoqué des réactions cliniques importantes allant de la diminution de l'activité chez les animaux recevant 1,5 mg/kg b.i.d., à l'ataxie et à l'affaissement, chez ceux qui recevaient 4,5 mg/kg b.i.d. Les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont révélé aucune anomalie. Les épreuves électrocardiographiques ont mis en lumière un dysfonctionnement du nœud A-V, dont la gravité et la durée étaient proportionnelles à la dose. Ces perturbations allaient de la prolongation de l'intervalle P-R au bloc A-V du troisième degré et aux rythmes jonctionnels. Seul le groupe ayant reçu 4,5 mg/kg b.i.d. a montré les symptômes les plus graves.

Toxicité chronique et pouvoir carcinogène
Des souris ont reçu par voie orale 5, 15 ou 30 mg/kg/jour de diltiazem, les femelles pendant 21 mois et les mâles pendant 20 mois à cause d'un taux de survie plus faible. Les examens histopathologiques et macroscopiques n'ont pas révélé de hausse associée au traitement dans la fréquence des lésions néoplasiques ou d'autres lésions d'origine toxique.

Des rats ont reçu par voie orale 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un autre groupe a reçu 200 mg/kg/jour pendant 12 mois. Le traitement a été interrompu après 23 mois chez les rates qui recevaient 100 mg/kg/jour à cause du faible taux de survie. Les rates recevant 100 et 200 mg/kg/jour ont présenté une augmentation du gain pondéral; la quantité de nourriture ingérée a augmenté chez les animaux des deux sexes de ces groupes. Les données relatives au poids des viscères ont montré une hausse significative du poids du foie chez les animaux des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg/jour. L'examen miscroscopique a révélé une vacuolisation cytoplasmique des cellules hépatiques proportionnelle à la dose chez les rats ayant reçu 100 et 200 mg/kg/jour et sacrifiés après 12 mois. Au bout de 24 mois, les témoins et les animaux traités présentaient des anomalies similaires. La fréquence des lésions néoplasiques ou des autres lésions d'origine toxique n'a pas augmenté chez les rats traités par le diltiazem.

Chez des chiens ayant reçu du diltiazem par voie orale à raison de 5, 10 et 20 mg/kg/jour pendant 12 mois, une suppression du gain pondéral liée à la dose a été observée après six mois de traitement.

Pouvoir mutagène
Des tests *in vivo* ou *in vitro* effectués sur des cellules de mammifères ainsi que *in vitro* sur les bactéries n'ont pas montré de changement mutagène.

Études sur la reproduction

Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration durant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Du jour 7 au jour 12	Fréquence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsqu'on administre plus de 50 mg/kg
	Dose unique de 12,5, 25, 50, 100 ou 200	Un des jours 7 à 14	Fente palatine et malformations des extrémités ou du tronc beaucoup plus élevées lorsqu'on administre 50 ou 100 mg/kg au jour 12. Malformations vertébrales plus fréquentes lorsqu'on administre 50 ou 100 mg/kg au jour 9.
Intrapéri-tonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5 et 25	Du jour 7 au jour 12	Mortalité fœtale grandement accrue lorsqu'on administre 12,5 mg/kg ou plus. Aucun effet tératogène démontré.
	Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25 ou 50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématomes aux extrémités lorsqu'on administre 50 mg/kg au jour 13. Malformations de la colonne vertébrale (du thorax au coccyx) et des côtes lorsqu'on administre 25 mg/kg ou plus au jour 9.

Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration durant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Du jour 9 au jour 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité fœtale lorsqu'on administre 200 et 400 mg/kg.
	10, 30, 100	Du jour 6 au jour 15	Aucun effet tératogène.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration durant la gestation	Observations chez la progéniture
	Dose unique de 300, 400 ou 600	Un des jours 9 à 14	Augmentation significative du nombre des malformations du squelette impliquant les vertèbres et les sternèbres lorsqu'on administre 400 mg/kg au jour 11. Œdème généralisé et queue écourtée ou absente lorsqu'on administre 600 mg/kg au jour 12.
Intrapéri-tonéale	0,2, 2,0 20, 40 ou 80	Du jour 9 au jour 14	Brachydactylie et hématomes aux pattes avant et à la queue et haut taux de mortalité fœtale élevé lorsqu'on administre 80 mg/kg.
	80	Du jour 9 au jour 11	Anomalies des vertèbres.
	80	Du jour 12 au jour 14	Brachydactylie, hématomes aux pattes avant, malformations de la queue et haut taux de mortalité fœtale élevé.
	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	Taux de mortalité fœtale accru au jour 11, atteignant 100 % au jour 12 et diminuant par la suite. Malformations des membres et de la queue lorsqu'on administre 80 mg/kg aux jours 13 et 14. Malformations accrues de la colonne vertébrale lorsqu'on administre 80 mg/kg au jour 11.
	Dose unique de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration durant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Du jour 6 au jour 18	Augmentation significative des malformations du squelette lorsqu'on administre 35 mg/kg. Toutes les lapines gravides ont avorté entre le 21^{e} et le 25^{e} jour de gestation lorsqu'on administre 70 mg/kg.
Intrapéri-tonéale	6,3, 12,5, 25	Du jour 7 au jour 16	Mortalité fœtale grandement accrue lorsqu'on administre 12,5 mg/kg et atteignant 100 % lorsqu'on administre 25 mg/kg. Anomalies du squelette et malformations externes lorsqu'on administre 12,5 mg/kg; ces dernières données ne sont pas significatives à cause du faible taux de survie des fœtus.

Une étude menée chez des rats et des rates n'a montré aucun changement dans la fertilité après l'administration orale de doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour.

Au cours d'études portant sur les périodes périnatales et postnatales, des rates ont reçu des doses de diltiazem de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à compter du jour 14 de la gestation jusqu'au 21^{e} jour après la mise bas. L'administration du diltiazem a été associée à une diminution du poids à la naissance et du taux de survie des petits. La dose de 100 mg/kg/jour a provoqué de la dystocie. Les malformations de la rétine et de la langue ont été plus fréquentes chez la progéniture des groupes qui avaient reçu 30 ou 100 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Bloedow D.C., Piepho R.W., Nies A.S., Gal J. Serum binding of diltiazem in humans. J Clin Pharmacol 1982; 22:201-205.

2. Bourassa M.G., Cote P., Theroux P., et al. Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anaesthetised dogs and in humans. Chest 1980; 78(suppl):224-230.

3. Dias V.C., Heywood J.T. I.V. diltiazem for paroxysmal supra-ventricular tachycardia (PSVT): a placebo-controlled study. Circulation 1991: 84:II-127 (Abstract).

4. Dias V.C., Weir S.J., Ellenbogen K.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. Circulation 1992; 86:1421-28.

5. Dougherty A., Jackman W.M., Naccarelli G.V., et al. Acute conversion of paroxysmal supra-ventricular tachycardia with intravenous diltiazem. Am J Cardiol 1992; 70:587-92.

6. Ellenbogen K., Dias V., Plumb V., et at. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 1991; 18:891-7.

7. Hermann P., Rodger S.D., Remones G., Thenot J.P., London D.R., Morselli P.L. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24:349-352.

8. Huycke E., Sung R., Dias V., et al. Intravenous diltiazem for termination of re-entrant supra-ventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomised, double-blind multicentre study. J Am Coll Cardiol 1989; 13:538-44.

9. Kwong T.C., Sparks J.D., Peters P.T., Sparks C.E. Serum protein and lipoprotein binding of the calcium channel blocker diltiazem. Clin Chem 1984; 30:1031-1032.

10. Materne P., Legrand V., Vandormael M., et al. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem with impaired left ventricular function. Am J Cardiol 1984; 54:733-737.

11. Mitchell L.B., Jutsy K.R., Lewis S.J., et al. Intracardiac electrophysiology study of intravenous diltiazem and combined diltiazem-digoxin in patients. Am Heart J 1982; 103:57-66.

12. Montamat S.C., Abermethy D.R. N-monodesmethyldiltiazem is the predominant metabolite of diltiazem in the plasma of young and elderly hypertensives. Br J Clin Pharm 1987; 24:185-189.

13. Rocha P., Baron B., Delestrain A., et al. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem in patients treated chronically with propranolol. Am Heart J 1986; 111:62-68.

14. Salerno D., Dias V., Kleiger R., et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Am J Cardiol 1989; 63:1046-51.

15. Schwartz J.B., Abernethy D.R. Responses to intravenous and oral diltiazem in elderly and younger patients with systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 59:1111-1117.

16. Talajic M., Lemery R., Roy D., et al. Rate-dependent effects of diltiazem on human atrioventricular nodal properties. Circulation 1992; 86:870-77.