

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}AA-DILTIAZ

Comprimés de chlorhydrate de diltiazem

Comprimés de, 30 mg et de 60 mg, voie orale

USP

Antiangineux

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité n° 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr/

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1988

Date de révision :
21 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274183

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[2. CONTRE-INDICATIONS](#)

2023-09

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15

9.1	Interactions médicamenteuses graves	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie	27
10.3	Pharmacocinétique	28
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	30
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	30
14	ESSAIS CLINIQUES	30
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	30
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	38
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour :

- **Angine de poitrine**
 - AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) en comprimés peut être utilisé dans la prise en charge de l'angine de poitrine découlant d'un spasme de l'artère coronaire.
 - AA-DILTIAZ en comprimés est indiqué pour la prise en charge de l'angine de poitrine stable chronique (angine de poitrine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêtabloquants ou de nitrates organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents. On peut faire l'essai d'AA-DILTIAZ en comprimés en association avec des bêtabloquants chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on instaure un tel traitement d'association, il faut surveiller les patients de près (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
 - AA-DILTIAZ en comprimés peut être utile contre l'angine de poitrine instable lorsqu'il est avéré qu'un spasme des vaisseaux coronaires est un facteur contributif (p. ex. élévation du segment ST). En l'absence de données objectives quant au rôle d'une composante spastique dans l'angine de poitrine, des nitrates ou l'association de nitrates avec un bêtabloquant constituent actuellement le traitement de choix. Si, selon l'avis d'un cardiologue, l'ajout du diltiazem à ce schéma est considéré comme nécessaire et sans danger, l'emploi d'AA-DILTIAZ en comprimés peut alors être envisagé. En général, il faut hospitaliser le patient et instaurer le traitement sous la supervision d'un cardiologue.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AA-DILTIAZ dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

La pharmacocinétique du diltiazem chez des patients âgés n'a pas été complètement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (plus de 65 ans) laissent envisager qu'une dose

plus faible peut être nécessaire dans ce groupe d'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel.
- Chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré.
- Les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou aux excipients;
- Chez les patients souffrant d'hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg).
- Chez les patients atteints de bradycardie grave (moins de 40 battements par minute).
- Chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire.
- Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer.
- En cas d'allaitement.
- En cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène.
- En cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.
- En cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, car cela peut entraîner une augmentation de la concentration de mésylate de lomitapide en raison de l'inhibition de la CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Personnes âgées (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Insuffisance rénale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Insuffisance hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Exclure toute grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par le système du CYP450 (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Angine de poitrine

Angine de poitrine stable chronique ou angine de poitrine vasospastique

La posologie doit être ajustée selon les besoins de chaque patient. En commençant par 30 mg quatre fois par jour, avant les repas et au coucher; on peut augmenter la dose graduellement à 240 mg par jour (administrée en 3 ou 4 doses égales fractionnées) par intervalles d'un ou de deux jours, jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. L'expérience clinique limitée sur les rares cas résistants indique qu'une posologie pouvant atteindre 360 mg par jour, en 3 ou 4 doses égales fractionnées, peut être essayée sous étroite supervision.

Chez les patients atteints d'angine de poitrine vasospastique, la dernière dose de la journée peut être administrée au coucher afin d'aider à réduire au minimum la douleur angineuse qui survient souvent chez ces patients tôt le matin.

Angine de poitrine instable

La posologie d'AA-DILTIAZ en comprimés doit être graduellement ajustée prudemment à l'unité de soins intensifs, jusqu'à 360 mg/jour administrés en 3 ou 4 doses égales fractionnées. L'ajustement doit être effectué le plus rapidement possible en tenant compte du traitement concomitant. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Posologique chez les Personnes âgées (> 65 ans)

La pharmacocinétique du diltiazem chez des patients âgés n'a pas été complètement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (plus de 65 ans) laissent envisager qu'une dose plus faible peut être nécessaire dans ce groupe d'âge. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

Certains résultats sont disponibles concernant le dosage pour les patients avec insuffisance rénale ou fonction hépatique .. Si le diltiazem doit être administré à ces patients, la posologie doit être ajustée graduellement et avec soin selon la tolérance et la réponse du patient. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

4.4 Administration

Les comprimés AA-DILTIAZ ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée,

mais continuer simplement l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

On a noté des cas de surdosage par le diltiazem à des doses allant de moins de 1 g à 18 g. Dans la plupart des cas à issue fatale, plusieurs médicaments avaient été ingérés en même temps.

Les effets observés après un surdosage par le diltiazem comprenaient : bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, hypotension prononcée pouvant mener au collapsus, insuffisance rénale aiguë, arrêt sinusal, bloc cardiaque, trouble de conduction auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque et insuffisance cardiaque.

L'efficacité de l'administration du calcium par voie intraveineuse afin d'inhiber les effets pharmacologiques d'un surdosage par le diltiazem n'a pas été constante. Dans quelques cas signalés, un surdosage par des inhibiteurs calciques a provoqué une hypotension et une bradycardie qui étaient initialement réfractaires à l'atropine, mais qui ont commencé à mieux réagir à l'atropine une fois que les patients ont reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, le calcium a été administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) en 5 minutes, puis toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium était également 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 requises. Il faut surveiller les patients à la recherche de signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, il faut recourir à des mesures de soutien appropriées en plus du lavage gastrique. Des données limitées indiquent que la plasmaphérèse ou l'hémoperfusion de charbon pourraient accélérer l'élimination du diltiazem. 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 auriculo-ventriculaire de degré élevé : Traiter comme dans le cas de la bradycardie ci-dessus. Le bloc auriculo-ventriculaire de degré élevé fixe doit être traité par stimulation électrique du cœur.

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

Hypotension : Administrer des liquides et des vasopresseurs (p. ex. dopamine ou noradrénaline).

Le traitement réel et la posologie devraient dépendre de la gravité de la situation clinique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 30 mg, 60 mg de chlorhydrate de diltiazem	Bleu FD&C n° 1 (comprimé à 30 mg seulement), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6 (comprimé à 60 mg seulement), lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

AA-DILTIAZ en comprimés

Les comprimés AA-DILTIAZ à 30 mg sont ronds, biconvexes, vert clair, pelliculés, lisses d'un côté et portant l'inscription « APO » sur « D30 » de l'autre. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés AA-DILTIAZ à 60 mg sont ronds, biconvexes, jaunes, rainurés et pelliculés, lisses d'un côté et portant l'inscription « APO » sur « D60 » de l'autre. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

Cardiovasculaire

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut, rarement, entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (particulièrement chez les patients souffrant de la maladie du sinus) ou un bloc AV du deuxième ou au troisième degré (6 patients sur 1 208, ou 0,5 %).

L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qu'on sait susceptibles d'avoir un effet sur la conduction cardiaque (notamment les bêtabloquants, les dérivés digitaliques ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé de tout traitement de diltiazem en cours. La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Insuffisance cardiaque congestive

Compte tenu de son effet inotrope négatif *in vitro* et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit toujours être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Utilisation avec des bêtabloquants

L'association de diltiazem et de bêtabloquants impose la prudence, car des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV, la tension artérielle ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés chez certains patients. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

En règle générale, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients présentant une fonction ventriculaire gauche compromise pendant qu'ils prennent des bêtabloquants. Cependant, dans des cas exceptionnels, lorsque l'utilisation concomitante est considérée comme essentielle selon le médecin, cette utilisation doit être entreprise progressivement dans un contexte hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers du retrait brusque de bêtabloquants, et ce retrait doit être effectué par la réduction progressive de la dose de bêtabloquant.

Hypotension

Étant donné que le diltiazem réduit la résistance vasculaire périphérique, des baisses de tension artérielle peuvent parfois provoquer une hypotension symptomatique. Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmies et prenant des antihypertenseurs, l'effet hypotensif supplémentaire du diltiazem doit être pris en compte.

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

L'administration de diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour, débutée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde, était associée à une augmentation des événements cardiaques chez des patients souffrant de congestion pulmonaire et à aucun effet général sur la mortalité.

Endocrinien/métabolisme

Patients atteints de diabète

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter l'apparition éventuelle d'un diabète, ou chez les patients ayant déjà le diabète (de type 1 ou de type 2) à cause d'une augmentation de la glycémie.

Gastro-intestinal

Le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il devrait être utilisé avec prudence chez des patients à risque de développer des obstructions intestinales.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives du taux de phosphatase alcaline, de CPK, de LDH, d'ASAT et d'ALAT ainsi que des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie par rapport au diltiazem dans tous les cas, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament. Voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné que le diltiazem est fortement métabolisé par le foie, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction hépatique et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence. Voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

Psychiatrique

Les inhibiteurs calciques, comme le diltiazem, peuvent être associés à des changements de l'humeur, y compris la dépression. Voir [9.4 interactions médicament-médicament](#) et [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

Rénal

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients utilisant du diltiazem à une posologie thérapeutique. Les patients courant le plus de risques semblent être ceux qui présentent une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou une hypotension grave.

Insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale. Comme le diltiazem est excrété par le rein, il est recommandé, chez les patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence. Voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

Respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire des bronchospasmes, y compris une aggravation de l'asthme, et ce, spécialement chez les patients ayant une hyperactivité bronchique préexistante. Certains cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients devraient être suivis pour détecter les signes et symptômes de détresse respiratoire durant leur traitement par le diltiazem.

Peau

Les événements d'ordre dermatologique (voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#)) peuvent être passagers et disparaître malgré la poursuite du traitement par le diltiazem. Dans certains cas, bien que peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

AA-DILTIAZ est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux. Dans des études à doses répétées, une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale était présente chez les petits de souris qui recevaient plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

Chez les petits de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence de fente palatine et de membres difformes était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient les plus prévalentes lors de l'administration du médicament le jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité significativement plus élevé de fœtus était présent lors de l'administration orale de 200 et de 400 mg/kg les jours 9 à 14 de la gestation. Les études portant sur l'administration d'une dose orale unique à des rats ont révélé une incidence significative de malformations squelettiques chez les petits du groupe recevant 400 mg/kg le jour 11. Chez le lapin, toutes les femelles gravides recevant une dose de 70 mg/kg par voie orale du 6^e au 18^e jour de gestation ont avorté; à la dose de 35 mg/kg, une nette

augmentation du nombre de malformations du squelette a été constatée chez les petits; Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1.2 Allaitement

Des rapports ont indiqué que le diltiazem est excrété dans le lait humain. D'après un cas particulier signalé avec le diltiazem par voie orale, les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprocheraient des taux sériques. Étant donné que l'innocuité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne faut pas en administrer aux mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AA-DILTIAZ dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). La fréquence des effets indésirables est plus élevée d'environ 13 % dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables qui surviennent le plus souvent sont les suivants : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Par conséquent, il faut faire preuve d'une prudence particulière lorsqu'on ajuste graduellement la posologie. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

DILTIAZEM EN COMPRIMÉS

(Voir également PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM.)

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée lors d'essais cliniques contrôlés menés auprès de 1 208 patients nord-américains souffrant d'angine de poitrine, dont certains étaient gravement malades et suivaient plusieurs traitements concomitants. Des effets indésirables ont été signalés chez 19,6 % des patients et ont exigé l'abandon du traitement chez 7,2 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient : nausées (2,7 %), enflure/œdème (2,4 %), arythmie (bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal) (2 %) céphalées (2 %), éruption cutanée (1,8 %) et asthénie (1,1 %).

PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM

Dans les essais cliniques sur le diltiazem en comprimés, le diltiazem SR (à libération prolongée) en capsules et le diltiazem CD (à libération contrôlée) en capsules menés auprès de plus de 3 300 patients, les effets indésirables les plus courants étaient : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du premier degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

DILTIAZEM EN COMPRIMÉS

Les événements suivants ont été signalés chez moins de 1 % des cas :

Troubles cardiaques : Angine de poitrine, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, syncope. Un patient souffrant d'angor de Prinzmetal et victime d'épisodes d'angine de poitrine vasospastique a présenté des épisodes d'asystole asymptomatique transitoire environ 5 heures après avoir reçu une dose unique de 60 mg de diltiazem.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Acouphène.

Troubles oculaires : Amblyopie, irritation des yeux.

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissements.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Soif, faiblesse.

Investigations : Gain pondéral.

Dans de rares cas, des élévations transitoires légères à modérées des taux de phosphatase alcaline, d'ASAT, d'ALAT, de LDH et de CPK, ont été constatées au cours du traitement par le diltiazem.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Anorexie, hyperglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur ostéo-articulaire.

Troubles du système nerveux : Amnésie, confusion, étourdissements, somnolence, anomalie de la démarche, paresthésie, changement de personnalité, tremblements.

Troubles mentaux : Dépression, hallucinations, insomnie, nervosité.

Troubles rénaux et urinaires : Nycturie, polyurie.

Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins : Diminution de la performance sexuelle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, épistaxis.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices, hypotension.

Rarement, des enzymes hépatiques extrêmement élevées, cholestase, hyperbilirubinémie, jaunisse, douleurs épigastriques, anorexie, nausées, vomissements, décoloration des selles, urines foncées et perte de poids ont été signalés. Les symptômes et les anomalies des tests de laboratoire ont été réversibles après l'arrêt du traitement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

Deux incidents d'hyperglycémie marquée, d'hyperkaliémie, de bradycardie, d'asthénie, d'hypotension et de troubles gastro-intestinaux ont été signalés chez des patients diabétiques recevant du diltiazem, du glyburide et un bêtabloquant avec plusieurs autres médicaments. Les médicaments ont été interrompus et des mesures de soutien ont été administrées, ce qui a entraîné le rétablissement complet des patients en quelques jours.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables signalés au cours de l'expérience après commercialisation sont dérivés de rapports spontanés et, par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue.

Affections hématologiques et du système lymphatique: thrombocytopénie, anémie hémolytique, augmentation du temps de saignement, leucopénie.

Système nerveux et troubles psychiatriques: changements d'humeur, y compris dépression, symptômes extrapyramidaux

Affections cardiaques: bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt des sinus, arrêt cardiaque (asystolie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme)

Affections gastro-intestinales: hyperplasie gingivale

Troubles du métabolisme et de la nutrition: hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (type 1 ou type 2)

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: photosensibilité (y compris kératose lichénoïde au niveau des zones cutanées exposées au soleil), œdème angioneurotique, érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), sudation, dermatite exfoliatrice (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)), pustulose exanthématique aiguë généralisée, occasionnellement érythème desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura.

Affections vasculaires: un certain nombre de cas bien connus d'éruptions cutanées généralisées, certains caractérisés comme une vascularite leucocytoclastique

Affections hépatobiliaires: hépatite

Troubles rénaux: lésion / insuffisance rénale aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins: gynécomastie

Troubles oculaires: rétine détachée, rétinopathie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: myopathie

Des cas isolés d'œdème ont été signalés. L'œdème peut s'accompagner de difficultés respiratoires. De plus, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés qui ne se distinguent pas facilement de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Cependant, une relation de cause à effet définitive entre ces événements et le traitement par le diltiazem reste à établir.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Dantrolène \(perfusion\)](#);
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 \(ivabradine\)](#).
- concomitante de mésylate de lomitapide

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur quand on traite des patients avec plusieurs médicaments. La biotransformation du diltiazem, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), est principalement assurée par la CYP3A4, une isoenzyme du cytochrome P450. Le diltiazem est également un inhibiteur de la CYP3A4 (modéré) et de la P-gp.

La coadministration du diltiazem avec d'autres agents suivant la même voie de biotransformation, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, peut modifier la biodisponibilité du diltiazem ou de ces agents. Quand on commence ou arrête un traitement concomitant par le diltiazem, il se peut qu'on doive ajuster la posologie des médicaments subissant des métabolismes similaires, en particulier ceux qui ont un coefficient thérapeutique faible, et surtout dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents hypotenseurs, y compris le diltiazem, peut avoir des effets additifs sur la pression sanguine et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et à la suite d'une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles liés à l'orthostatisme ou de la tachycardie.

9.4 Interactions médicament-médicament

AA-DILTIAZ est contre-indiqué en cas d'administration concomitante de mésylate de lométapide, cela peut amener une augmentation de concentration de mésylate de lométapide due à l'inhibition de CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La coadministration du diltiazem avec d'autres agents suivant la même voie de biotransformation, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, peut modifier la biodisponibilité du diltiazem ou de ces agents. Quand on commence ou arrête un traitement concomitant par diltiazem, il se peut qu'on doive ajuster la posologie des médicaments subissant des métabolismes similaires, en particulier ceux qui ont un coefficient thérapeutique faible, et surtout dans les cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme : ticagrélor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine	T	↑ hémorragie	Étant donné le risque accru de saignement attribuable à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire associé à la vasodilatation, ou à la prévention de la réaction vasoconstrictrice normale aux saignements, il faut user de prudence au moment d'administrer l'acide acétylsalicylique ou des antiplaquettaires comme le ticagrélor, le cilostazol et le clopidogrel conjointement avec le diltiazem. Par ailleurs, il est aussi plausible que le dipyridamole et la ticlopidine soient associés à des interactions médicamenteuses. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.
Alphabloquants	T	↑ effet antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alphabloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. L'association du diltiazem avec un alphabloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance étroite de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction notamment bloc cardiaque de divers degrés, arrêt sinusal et

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger, à la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Une augmentation du risque de bradycardie est observée avec l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
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 du cœur ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement de la dose d'anesthésiques et d'inhibiteurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires en bonne santé, une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales (C _{max}) (58 %) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53 %) du diltiazem a été observée après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1 200 mg par jour et une dose orale unique de

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption d'un traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.</p>
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentrations plasmatiques de benzodiazépines	<p>Le diltiazem augmente considérablement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et [ou] ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action courte biotransformées par la CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.</p>
Bêtabloquants	T, EC	Effet arythmogénique ↑ exposition au propranolol	<p>L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause de troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet additif sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV, ou sur</p>

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque). Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire. Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.</p> <p>Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêtabloquants. Voir 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.</p>
Carbamazépine	EC	↑ concentration sérique de carbamazépine	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations de la concentration sérique de carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), entraînant dans certains cas une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la dose de carbamazépine et/ou de

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentrations plasmatiques de glycoprotéine-P	diltiazem. Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↑ concentration de cyclosporine dans des populations particulières	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée dans des études menées auprès de patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire observé chez les animaux	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un inhibiteur calcique et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Digitaliques	EC	↑ concentration sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction auriculo-ventriculaire (AV). Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de la digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation serait le résultat d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Inducteurs de la CYP3A4 (p. ex. avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentrations plasmatiques de diltiazem	Il faut user de prudence lorsqu'on administre du diltiazem conjointement avec des inducteurs de la CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Ivabradine		↑ augmentation (2 à 3 fois de l'ASC) Diminution additionnelle de la fréquence cardiaque	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Augmentation du risque de neurotoxicité entraînée par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC mésylate de lomitapide (4- 10-fold)	Contre-indication lorsque utilisé en concomitance avec mésylate de lomitapide (voir 2. CONTRE-INDICATIONS)
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de la phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus élevée. Parmi les signes et les

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			symptômes de toxicité de la phénytoïne, on compte un nystagmus, une ataxie, une dysarthrie, des tremblements, une hyperréflexie, une somnolence, un assoupissement, une léthargie, un trouble de l'élocution, une vision brouillée, des nausées et des vomissements. Il faut user de prudence si on administre le diltiazem conjointement avec la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentrations plasmatiques de diltiazem	L'administration de diltiazem et de rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques de diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs calciques. Chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, en raison d'effets hypotenseurs accrus.
Statines (lovastatine,	EC	↑ exposition à la lovastatine	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
pravastatine)		Aucun effet sur la pravastatine.	concomitante de diltiazem et de lovastatine a donné lieu à une ASC et à une C _{max} moyenne de la lovastatine 3 à 4 fois plus élevées, par rapport à l'administration de la lovastatine seule; aucune modification de l'ASC ni de la C _{max} de la pravastatine n'a été observée lors de la prise concomitante de diltiazem. Par ailleurs, l'administration de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques de diltiazem.
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique du diltiazem	Les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ troubles de la conduction cardiaque	Chez les patients traités par le diltiazem, on pourrait observer une augmentation des effets cardiovasculaires de l'administration intraveineuse (bolus) d'un produit de contraste pour radiographie, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque. Il faut se montrer particulièrement

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			prudent chez les patients qui reçoivent le diltiazem conjointement avec un produit de contraste.

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

Antagonistes du calcium (vérapamil, nifédipine)

L'expérience clinique limitée laisse à penser que, dans le cas de certaines affections graves qui ne répondent pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'administration de diltiazem 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 par certains composants du jus de pamplemousse du métabolisme de premier passage dépendant de la CYP450 3A4 dans la paroi intestinale.

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doivent être surveillés en vue de détecter une augmentation des effets indésirables du diltiazem, comme des céphalées, des battements de cœur irréguliers, un œdème, un gain de poids inexplicé et des douleurs thoraciques. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse si l'on soupçonne une interaction.

Multivitamines avec minéraux

Les produits contenant du calcium peuvent réduire l'efficacité des inhibiteurs calciques en saturant les canaux calciques de calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour traiter la toxicité aiguë grave due au vérapamil. Il est recommandé de surveiller l'efficacité du traitement par inhibiteur calcique lors de l'administration concomitante avec des produits contenant du calcium.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à l'action cellulaire spécifique de l'inhibition sélective de l'influx transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement de calcium extracellulaire dans les cellules à travers des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'influx transmembranaire de calcium à travers le canal lent sans affecter dans une mesure significative l'influx transmembranaire de sodium à travers le canal rapide. Ceci entraîne une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

Angine de poitrine

Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement établi, mais on croit qu'il dépend en grande partie de son action vasodilatatrice.

Dans l'angine de poitrine attribuable au spasme coronarien, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les grosses et petites artères coronaires, et en inhibant le spasme coronarien à des niveaux posologiques qui causent un faible effet inotrope négatif. Les augmentations du flux sanguin coronarien qui en résultent sont accompagnées de baisses liées à la dose de la tension artérielle systémique et de diminutions de la résistance périphérique.

Dans l'angine de poitrine d'effort, il semble que l'action du diltiazem est liée à la réduction de la demande d'oxygène du myocarde. Ceci est probablement causé par une baisse de la tension artérielle provoquée par la réduction de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Hypertension

On croit que l'effet antihypertenseur du diltiazem est provoqué en grande partie par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques provoquant une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

10.2 Pharmacodynamie

Le diltiazem exerce son effet antihypertenseur en décubitus dorsal et en position debout. En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement moindre. Pendant l'exercice dynamique, l'élévation de la tension artérielle diastolique est inhibée, tandis que la tension artérielle systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est ralentie.

Les études menées jusqu'à maintenant, principalement chez des patients ayant une fonction

ventriculaire normale, n'ont démontré aucun effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique du ventricule gauche.

Les taux de catécholamines plasmatiques circulantes peuvent rester les mêmes ou diminuer pendant un traitement prolongé par le diltiazem. Toutefois, aucune augmentation de l'activité de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du deuxième ou troisième degré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal

10.3 Pharmacocinétique

Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4, et il multiplie par 3,8 l'exposition au midazolam oral, un substrat sélectif du CYP3A4. Dans une étude in vitro, le diltiazem était à la fois un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gP), un transporteur d'efflux. L'administration conjointe de diltiazem et de digoxine, un substrat de la P-gP, a été associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine et de l'exposition au médicament d'environ 20 % et 40 %, respectivement.

On peut déceler la présence du médicament dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses orales uniques de 30 à 120 mg de comprimés à libération immédiate de Cardizem, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 4 heures après l'administration du médicament. L'accumulation du diltiazem n'est pas linéaire lorsque le Cardizem en comprimés est administré à l'état d'équilibre chez des sujets sains. En effet, l'administration d'une dose quotidienne de 240 mg (60 mg q.i.d.) a produit des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées que la prise de 120 mg par jour (30 mg q.i.d.); de la même façon, les concentrations plasmatiques étaient 1,7 fois plus élevées quand on a administré 360 mg par jour (90 mg q.i.d.) que celles obtenues avec la dose quotidienne de 240 mg.

Une étude dans laquelle on a comparé des sujets dont la fonction hépatique était normale à des patients atteints de cirrhose du foie a révélé une prolongation de la demi-vie et une augmentation de 69 % de la biodisponibilité chez les patients dont la fonction hépatique était altérée. Lors de l'étude d'une dose unique administrée à des patients présentant une grave dysfonction rénale, on n'a observé aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport à celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale. (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Absorption

Le diltiazem est bien absorbé au passage dans les voies gastro-intestinales et est soumis à une forte métabolisation de premier passage, ce qui lui donne une biodisponibilité absolue d'environ 40 % (comparativement à l'administration par voie intraveineuse).

Distribution

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/mL, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), à la suite de l'administration d'une ou de plusieurs doses est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études *in vitro* portant sur les liaisons sériques chez l'humain ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le diltiazem subit un métabolisme hépatique intensif dans lequel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine, et de 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites. Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (par le système du cytochrome P450), la désacétylation (par les estérases plasmatiques et tissulaires), en plus de la conjugaison (par la sulfatation et la glucuronidation). Des études *in vitro* ont montré que la CYP 3A4 est la principale isoenzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère, et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en matière de vasodilatation coronarienne.

Élimination

Le diltiazem fait l'objet d'un métabolisme hépatique important, à la suite duquel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 à 7 % sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une ou de plusieurs doses est de 5 à 8 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

AA-DILTIAZ ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :

Nom propre :

Chlorhydrate de diltiazem

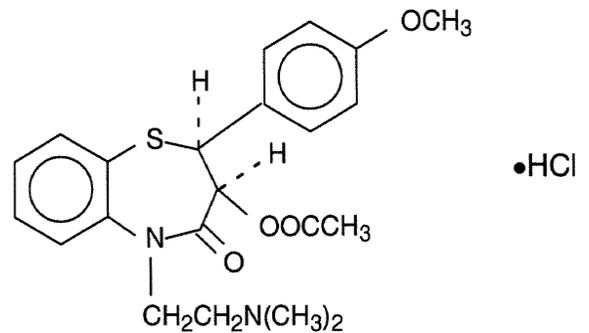
Nom chimique :

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl et 450,98 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre ou substance cristalline blanche à saveur ou odeur amère. Le diltiazem est considéré comme étant librement soluble dans l'eau, le méthanol ou le chloroforme, et légèrement soluble dans l'éthanol absolu et à peine soluble dans le benzène.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

AA-DILTIAZ p/r à Cardizem

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 27 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 60 mg) d'AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (AA Pharma Inc.) et d'un comprimé de Cardizem^{MD} (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 60 mg) À partir des données mesurées Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes des moindres carrés (%)[#]	Intervalle de confiance à 95 %[#]
ASC _T (ng•h/mL)	474,3 474,7 (25)	463,9 463,6 (21)	102,2	95 à 109,4
C _{max} (ng/mL)	132,5 132,4 (33)	130,6 130,7 (24)	101,4	89 à 113,8
T _{MAX} [§] (h)	3,4 (15)	3,3 (12)	Sans objet	Sans objet
T _½ [§] (h)	1,97 (27)	2,41 (39)	Sans objet	Sans objet

* Comprimés AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (AA Pharma Inc.)

[†] Les comprimés de Cardizem^{MD} (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

[#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 27 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 comprimé à 60 mg administré 3 fois par jour pendant 6 jours, suivi d'une dose finale administrée le 7^e jour) d'AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (AA Pharma Inc.) et de Cardizem^{MD} (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 comprimé à 60 mg administré 3 fois par jour pendant 6 jours, suivi d'une dose finale administrée le 7^e jour) À partir des données mesurées Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes des moindres carrés (%)[#]	Intervalle de confiance à 95 %[#]

Diltiazem
(1 comprimé à 60 mg administré 3 fois par jour pendant 6 jours, suivi d'une dose finale administrée le 7^e jour)
À partir des données mesurées
Moyenne des moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes des moindres carrés (%) [#]	Intervalle de confiance à 95 % [#]
ASC ₀₋₁₅ (ng•h/mL)	1 046,5 1 047,6 (20)	1 046 1 042,7 (23)	100	93,9 à 106,1
C _{max} (ng/mL)	239,8 239,5 (21)	241,6 240,8 (22)	99,3	93,2 à 105,3
T _{MAX} [§] (h)	3 (27)	2,8 (32)	Sans objet	Sans objet
T _½ [§] (h)	1,6 (31)	1,48 (19)	Sans objet	Sans objet

* Comprimés AA-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (AA Pharma Inc.)

[†] Les comprimés de Cardizem^{MD} (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

[#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Limites de confiance à 95 % (mg/kg)
Orale	Souris	M et F	415 à 700	(343 à 736)
	Rats	M et F	560 à 810	(505 à 1 004)
s.c.	Souris	M et F	260 à 550	(220 à 672)
i.p.	Souris	M et F	187	(165 à 211)
	Rats	M et F	211	(155 à 287)
i.v.	Souris	M et F	58 à 61	(52 à 69)

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Limites de confiance à 95 % (mg/kg)
	Rats	M et F	38 à 39	(34 à 44)

Les effets toxiques sont apparus rapidement et la toxicité comprenait la réduction de l'activité spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts ainsi des survivants n'a révélé aucune anomalie.

La tolérance au médicament a été évaluée chez les lapins et les chiens. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une activité réduite, une diurèse et une mydriase ont été observées à la dose de 25 mg/kg. Une sédation profonde et des vomissements ont été observés à la dose de 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, des convulsions sont survenues et un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu des doses de 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes étaient une baisse d'activité, l'augmentation de la respiration, la salivation et l'opisthotonos. Un des deux lapins ayant reçu la dose de 300 mg/kg est mort, de même que les deux lapins du groupe ayant reçu la dose de 400 mg/kg.

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 d'animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a augmenté. Un examen microscopique a révélé une dégénérescence liée au médicament des cellules hépatiques et rénales au sein du groupe recevant la dose la plus élevée.

Lorsque le médicament a été administré aux rats par voie intrapéritonéale à raison de 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 de cette étude.

Des études de toxicité subaiguë de 30 jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lors de l'administration de diltiazem 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 la dose de 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

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. Les mâles ont été retirés de l'étude à 20 mois en raison de leur taux de survie plus faible. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation (liée au traitement) de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions

toxiques.

Les 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 présentaient un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg; la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes à qui l'on a administré 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique liée à la dose chez les rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. Des observations similaires ont été faites à 24 mois chez les animaux témoins et traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques n'a été observée chez les rats traités par le diltiazem.

Le diltiazem a été administré oralement à des chiens pendant 12 mois à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Une suppression liée à la dose du gain de poids a été relevée après 6 mois.

Mutagenicité

Aucun changement mutagène n'a été observé dans le test de recombinaison et deux essais de mutagenicité inverse d'Ames.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Résultats chez les souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsqu'une dose supérieure à 50 mg/kg était administrée.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours 7 à 14	La fente palatine et les malformations des membres ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés au jour 12. La plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée à l'administration de 50 ou de 100 mg/kg au jour 9.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	La mortalité fœtale était grandement accrue lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg ou plus était administrée. Aucun effet tératogène n'a été démontré.
intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au 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 était administrée au jour 9.

Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité chez les fœtus lors de l'administration des doses de 200 et de 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence importante de malformations du squelette touchant les vertèbres et les sternèbres lorsqu'une dose de 400 mg/kg était administrée au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue, ainsi

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
			qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.
intrapéritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
intrapéritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue, ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
intrapéritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques.
			Toutes les mères gravides ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.
intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
			raison du faible nombre de fœtus survivants.

Dans des études de fécondité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. Dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg, on a observé une diminution du nombre de rates s'accouplant avec succès. Cependant, les taux globaux de gestation et le temps moyen pré-coïtal étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 après la mise bas. Le diltiazem était associé à une réduction des poids individuels en phase initiale et des taux de survie des petits. À la dose de 100 mg/kg/jour, une dystocie était visible. Les malformations de la langue et de la rétine étaient plus fréquentes chez les petits du groupe recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

Observations *in vitro*

Les premières expériences ont révélé que le diltiazem est un vasodilatateur coronaire et périphérique. Les recherches subséquentes ont confirmé que l'effet relaxant du diltiazem sur les muscles lisses, ainsi que l'effet inotrope négatif, résultent de la capacité du médicament de bloquer le phénomène excitation-contraction en inhibant la conduction par les canaux calciques lents. Lors de l'examen de segments d'artère coronaire humaine isolée prélevés au moment d'une greffe cardiaque, le diltiazem ajouté au bain a produit une relaxation musculaire presque complète des segments contractés par du potassium.

Des études portant sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem.

À des doses peu élevées ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a réduit la force contractile du muscle papillaire chez le cobaye sans produire d'effet manifeste sur le potentiel d'action. Cependant, aux concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a observé une baisse de la tension contractile ainsi que de la valeur dp/dt maximale.

Lors d'études menées avec des cœurs isolés perfusés de rat, on a observé que le diltiazem (10^{-6} M) réduit la contractilité sans avoir d'effet sur la durée du potentiel d'action ni sur le potentiel de membrane au repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour produire la relaxation du muscle lisse et la vasodilatation est significativement inférieure à celle requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Pharmacodynamie

D'après les expériences effectuées avec des modèles chien à thorax ouvert et à thorax fermé, le diltiazem accroît le débit sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. L'administration du diltiazem par voie intraveineuse (100 µg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit sanguin coronarien, cet effet se manifestant surtout dans les grosses artères coronaires et dans les artères collatérales. On a aussi obtenu une augmentation du débit coronarien après l'administration du diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardique, avec des modèles tant ischémiques que non ischémiques. On a également noté une baisse de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique liée à la dose ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction ventriculaire gauche tels que la PTDVG (pression télédiastolique ventriculaire gauche) ou la dp/dt VG. La baisse tensionnelle obtenue avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct, sans l'aide d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques, d'une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques ou d'un blocage ganglionnaire sympathiques. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives déclenchées par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études expérimentales sur animal, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être contrebalancé par sa capacité de réduire la postcharge et de provoquer une légère réponse adrénergique réflexe.

Pharmacocinétique

On a évalué l'effet du diltiazem sur les paramètres pharmacocinétiques de la phénytoïne chez les rats. Les animaux ont reçu la phénytoïne seule, à raison de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale, ou conjointement avec le diltiazem à raison de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale. Des échantillons de plasma ont par la suite été prélevés à des intervalles réguliers. Dans cette étude, le diltiazem a entraîné une hausse significative ($p < 0,05$) de l'ASC (4 fois), de la C_{max} (2 fois) et de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$: de 1,1 h à 2,0 h) de la phénytoïne chez les rats.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 CARDIZEM^{MD} CD (chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée une fois par jour), numéro de contrôle de la présentation 226443, Monographie de produit, Valeant Canada LP. (25 juin 2019)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAA-DILTIAZ

Comprimés de chlorhydrate de diltiazem

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-DILTIAZ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-DILTIAZ**.

Pourquoi AA-DILTIAZ est-il utilisé?

AA-DILTIAZ est utilisé pour :

- la prise en charge de l'angine de poitrine provoquée par un spasme coronarien;
- contrôler la douleur thoracique qui survient le plus souvent avec l'activité physique ou le stress émotionnel (angor chronique stable). Il peut être utilisé avec d'autres analgésiques thoraciques lorsque ces médicaments ne procurent pas suffisamment d'avantages par eux-mêmes. AA-DILTIAZ est normalement utilisé chez les patients qui ont essayé d'autres traitements pour leurs douleurs thoraciques, mais qui n'ont pas reçu de bénéfices ou qui ont eu de mauvais effets secondaires.

Comment AA-DILTIAZ agit-il?

AA-DILTIAZ appartient à une famille de médicaments appelés 'inhibiteurs calciques' ou 'antagonistes du calcium'

AA-DILTIAZ dilate les artères, ce qui permet au sang de circuler plus librement dans les vaisseaux. Cela aide à abaisser la pression artérielle.

AA-DILTIAZ réduit la quantité d'oxygène dont le muscle cardiaque a besoin, ce qui permet de soulager la douleur thoracique.

Quels sont les ingrédients dans AA-DILTIAZ?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de diltiazem.

Ingrédients non médicinaux : Bleu FD&C n° 1 (comprimé à 30 mg seulement), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6

(comprimé à 60 mg seulement), lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

AA-DILTIAZ est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 30 mg et 60 mg.

Ne prenez pas AA-DILTIAZ si :

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient d'AA-DILTIAZ ou de son contenant
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous êtes une femme apte à procréer, sauf si votre professionnelle de la santé décide de vous prescrire AA-DILTIAZ
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mm Hg);
- vous avez un battement de cœur lents (40 battements/minute ou moins);
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons
- vous avez eu une crise cardiaque et avez du liquide dans vos poumons en raison d'une insuffisance cardiaque.
- vous prenez des médicaments ci-dessous :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
 - ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
 - mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-DILTIAZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;;
- vous avez un historique d'insuffisance cardiaque;
- vous avez un risque de développer des obstructions intestinales (blocage)
- vous avez de l'asthme ou autres problèmes respiratoires. AA-DILTIAZ peut empirer vos symptômes lorsqu'on augmente la dose;
- vous avez l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous êtes intolérant au lactose ou avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes:
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de lapp
 - Malabsorption du glucose-galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'AA-DILTIAZ.

Autres mises en garde à connaître :

AA-DILTIAZ peut causer des graves effets indésirables :

- **Problèmes rénaux:** AA-DILTIAZ peut causer des problèmes rénaux. Vous avez un risque élevé si vous avez l'insuffisance cardiaque, rythme cardiaque très lent ou une très faible pression artérielle.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : AA-DILTIAZ peut affecter votre glucose dans le sang. Si vous avez le diabète, surveillez de près votre glucose lorsque vous prenez AA-DILTIAZ et rapportez des résultats inhabituels à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau intitulé Effets secondaires graves et mesures à prendre plus loin pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Opération : Parlez avec vos professionnels de la santé (médecin, dentiste, pharmacien) que vous prenez ce médicament si vous avez une opération ou même une procédure dentaire

Grossesse :

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez AA-DILTIAZ. Si vous êtes en mesure de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode contraceptive (contraception) efficace pendant votre traitement. Parlez à votre professionnel de la santé concernant le meilleur type de contraception à utiliser pendant que vous prenez AA-DILTIAZ.
- Si vous prenez du AA-DILTIAZ pendant votre grossesse, cela peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé du risque que cela peut causer.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre AA-DILTIAZ et parlez à votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Allaitement : AA-DILTIAZ se retrouve dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Ne pas allaiter pendant votre traitement avec AA-DILTIAZ. Discutez avec votre professionnel de la santé la façon de nourrir votre enfant.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Les effets indésirables tels que enflures aux bras et aux pieds, rythme cardiaque irrégulier, vertiges, démangeaison de la peau et urination fréquente peuvent se produire plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose d'AA-DILTIAZ. Ils surveilleront votre état de santé pendant et après le traitement.

Contrôle et tests :

- Vous devez avoir des visites régulièrement avec votre professionnel de la santé pendant que vous prenez AA-DILTIAZ pour surveiller votre état de santé ils feront :
 - des tests d'urine et sanguin seront analysés pour vérifier la santé du rein, foie et le niveau du glucose sanguin;
 - votre poumon sera vérifié ainsi que votre respiration

- AA-DILTIAZ peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand les tests seront effectués et les résultats seront interprétés par votre professionnel de la santé.

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

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas prendre AA-DILTIAZ avec :

- dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
- ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Si vous prenez du'AA-DILTIAZ en concomitant avec ces médicaments, peut vous causer des sérieuses interactions médicamenteuses. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain du médicament que vous prenez.

Ce qui suit peut également interagir avec AA-DILTIAZ

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les antibiotiques, comme l'érythromycine, rifampine et clarithromycine
- les médicaments pour la pression artérielle comme les antagonistes alpha, bêta-bloquants;
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil;
- les médicaments pour les douleurs thoraciques (angine de poitrine) tels que les nitrates à action courte ou prolongée.
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie comme la carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- les médicaments utilisés pour réduire l'acide gastrique et traiter les ulcères de l'estomac ou des intestins comme la cimétidine, la ranitidine;
- les médicaments contre l'inflammation comme les corticostéroïdes (y compris méthylprednisolone);
- l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) ou médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins comme le ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine, warfarine;
- les somnifères comme benzodiazépines (midazolam, triazolam)
- les anesthésies

- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- le lithium utilisé pour traiter certains troubles bipolaires;
- imipramine, utilisé pour traiter la dépression;
- la théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme et des troubles respiratoires;
- la terfénaire, utilisée dans le traitement des allergies;
- ritonavir, utilisé dans le traitement du Sida/VIH.
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les produits de contraste pour radiographie.

L'alcool

La consommation d'alcool pendant que vous prenez AA-DILTIAZ peut causer une diminution de la pression artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. Avisez votre professionnel de la santé si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses (sensation de « tête légère ») ou des évanouissements, si votre tension artérielle baisse ou si votre rythme cardiaque augmente.

jus de pamplemousse

Boire du jus de pamplemousse tout en prenant AA-DILTIAZ, le peut causer des maux de tête, une irrégularité des battements cardiaques, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicé et des douleurs thoraciques. Avertissez votre professionnel de la santé si vous éprouvez de tels symptômes. Le cas échéant, votre professionnel de la santé peut recommander d'éviter de consommer du jus de pamplemousse.

Comment prendre AA-DILTIAZ :

- N'omettez aucune dose et ne prenez aucune dose supplémentaire, sauf indication contraire de votre professionnel de la santé. Si vous ne comprenez pas bien le mode d'emploi, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez AA-DILTIAZ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Dose habituelle :

Si vous êtes atteint d'angine de poitrine chronique stable ou d'angine de poitrine vasospastique :

Dose pour les adultes :

Dose initiale habituelle : Prendre un comprimé de 30 mg quatre fois par jour, avant les repas et au coucher. Votre professionnel de la santé peut augmenter la dose au besoin. Ne PAS mâcher ni écraser le comprimé.

Si vous êtes atteint d'angine de poitrine instable et que vous êtes au service des soins intensifs :

Dose pour les adultes :

Votre professionnel de la santé établira votre dose et à quelle fréquence vous la recevrez.

Surdosage :

Les signes de surdosage avec AA- DILTIAZ comprennent :

- Rythme cardiaque très lent ou irrégulier.
- Pression sanguine basse.
- Problèmes rénaux.
- Le coeur ne pompe pas le sang comme il devrait être ou arrêt soudain du battement

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-DILTIAZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre prochaine dose comme prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-DILTIAZ?

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
Hypotension (chute de pression artérielle) : vertige, évanouissement, vision brouillée, nausée, vomissement, fatigue (si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	√		
Oedème périphérique (enflure des jambes et des mains) : enflure ou gonflement des jambes, des chevilles ou des mains, sensation de lourdeur, une douleur ou une raideur	√		
Infection des voies respiratoires : nez qui coule ou bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, mal de tête, éternuement, fièvre, malaise générale		√	
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleur à la poitrine) : inconfort à l'épaule, au bras, dans le dos, dans la gorge, à la mâchoire ou les dents; douleur ou pression à la poitrine		√	
Dépression (baisse d'humeur qui ne se règle pas) : difficulté à dormir ou un besoin excessif de sommeil, changement d'appétit ou poids, se sentir inutile, coupable, avoir des regrets, sentiment de détresse ou de	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
désespoir, se retirer de situations sociales, réunions familiales ou toutes autres activités avec des amis, diminution de la libido (désir sexuel) et toutes autres pensées suicidaires ou mortelles. Si vous avez un historique de dépression, votre dépression peut s'aggraver			
Troubles oculaires : vision trouble, perte de la vision dans les yeux, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleurs ou rougeurs aux yeux, enflure ou démangeaisons des paupières	√		
Insuffisance cardiaque : essoufflement, fatigue ou faiblesse dans les jambes, enflures dans les jambes, les chevilles et les pieds, toux, perte d'appétit, nausée, battements de cœur rapide ou irrégulier, agilité de faire de l'exercice réduite		√	
Blocage cardiaque (anomalie du système électrique du cœur): vertiges, évanouissements et pulsations irrégulières.			√
Hyperglycémie (augmentation du sucre dans le sang) : augmentation de la faim et de la soif, mictions fréquentes, maux de têtes dues à la soif et la faim, vision trouble et fatigue	√		
RARE			
Problèmes dans le foie :		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs à l'estomac ou enflure, nausée, vomissements, fatigue inhabituelle			
Problèmes dans les reins : nausées, vomissements, fièvre, enflures dans les extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, diminution ou augmentation du débit urinaire, sang dans l'urine, éruptions cutanées, prise de poids (causée par la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats sanguins anormaux, changement du niveau mental (étourdissements, confusion, coma)		√	
Réactions cutanées graves: fièvre, éruptions cutanées sévères, enflure des glandes lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou desquamation de la peau qui pourraient débiter au niveau du contour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et qui peuvent se propager dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflements, toux sèche, douleurs à la poitrine ou inconfort, ressentir de la soif, mictions moins fréquentes, une diminution dans l'urine			√

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

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 courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-DILTIAZ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité n° 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 21 septembre 2023