

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **MAR-DILTIAZEM T**

Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem, USP  
120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg

Agent antihypertenseur/Antianginal

Marcan Pharmaceuticals Inc.,  
77 Auriga Drive, Suite#4,  
Ottawa, ON, K2E 7Z7

Date de l'établissement:  
**21 juin 2017**

Control # **198345**

## **Pr<sup>®</sup>MAR-DILTIAZEM T**

Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem USP

120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg

Agent antihypertenseur/Antianginal

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET ACTION**

MAR-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est un ion afflux cellulaire inhibiteur calcique entrée calciques ou antagoniste des ions calcium).

#### **Mécanisme d'Action**

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est censé être lié à leur action cellulaire spécifique d'inhibant sélectivement les influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent de la circulation de calcium extracellulaire dans les cellules par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques. Diltiazem bloque l'entrée du calcium par le canaux lent transmembranaires sans affecter, de manière significative l'influx transmembranaire de sodium par la voie rapide. Cela se traduit par une réduction des ions de calcium libre disponibles dans les cellules des tissus ci-dessus. Diltiazem ne modifie pas les taux de calcium sérique totale.

**Hypertension :** L'effet antihypertenseur de diltiazem est censé être causé en grande partie par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques avec diminution de la résistance vasculaire périphérique.

**Angine :** Le mécanisme précis par lequel diltiazem soulage angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminée, mais il est censé être causé en grande partie par son action vasodilatatrice.

Dans l'angor d'effort, il apparaît que l'action de diltiazem est liée à la réduction de la demande en oxygène du myocarde. Ceci est probablement causé par une diminution de la pression artérielle provoquée par la réduction de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

#### **Effets hémodynamiques et électrophysiologiques**

Diltiazem produit des effets antihypertenseurs en décubitus dorsal et en positions debout. Fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduit. Au cours de l'exercice dynamique, augmentation de la pression diastolique est inhibées alors que la tension systolique maximale réalisable n'est généralement pas affecté. Fréquence cardiaque en exercice maximale est réduite. À ce jour, principalement chez les patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont démontré que débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche n'ont pas été touchés.

Le traitement chronique par diltiazem produit aucun changement, ou une diminution, des catécholamines plasmatiques circulantes. Toutefois, on n'a observé aucune augmentation de l'activité de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, par voie intraveineuse de chlorhydrate de diltiazem à des doses de 20 mg prolonge AH temps de conduction AV et nœud fonctionnel et efficace les périodes réfractaires d'environ 20%. L'administration orale chronique de diltiazem en doses jusqu'à 540 mg par jour a abouti à petites augmentations de l'intervalle PR. Diplôme de deuxième et troisième degré AV bloc ont été observés (voir mises en GARDE). Chez les patients avec maladie du sinus, diltiazem prolonge considérablement la longueur du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

### **Pharmacocinétique**

Diltiazem est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et est soumis à un effet de premier passage étendu qui donne la biodisponibilité absolue (par rapport à intraveineuse) d'environ 40 %.

Niveaux sanguins thérapeutiques semblent être dans la gamme de la gamme de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) suite unique ou multiple de médicaments est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Études de liaison pour le sérum humain in vitro ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Suite à une vaste métabolisme hépatique, seul 2 à 4 % de la drogue semble inchangée dans l'urine et 6-7 % s'affiche sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques de MAR - DILTIAZEM T incluent N - et O-déméthylation (par l'intermédiaire du cytochrome P450), désacétylation (par l'intermédiaire des estérases plasmatiques et tissulaires), en plus de la conjugaison (via la sulfatation et glucuridonation). Des études in vitro ont démontré que le CYP 3 a 4 est la principale isoenzyme CYP impliqués dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, desacetyl diltiazem, est présent dans le plasma au niveaux 10 à 20 % de la molécule mère et 25 à 50 % plus puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronaire.

**Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem:** Par rapport à un régime de comprimés à libération immédiate à l'équilibre, environ 93 % du médicament est absorbé par la formulation de Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem. Lorsque Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem était administré par un petit-déjeuner contenu gras élevé, le degré d'absorption de diltiazem n'était pas affecté Tmax, cependant, a eu lieu un peu plus tôt. Dose le dumping ne se produit pas. La demi-vie d'élimination apparente après unique ou de doses multiples est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem montre une pharmacocinétique non linéaire. Comme la dose de capsules de Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem est passée d'une dose quotidienne de 120 mg à 240 mg, il y a une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de 2,4 fois. Lorsqu'on augmente la dose de 240 mg à 360 mg il y a une augmentation de l'AUC de 1,5 fois.

Dans une étude portant sur 14 sujets sains, la pharmacocinétique de l'état d'équilibre de Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem ont été comparés avec Cardizem CD® à la dose de 240 mg/jour. La biodisponibilité du Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de

Diltiazem par rapport à Cardizem® CD basé sur la moyenne de diltiazem aire sous la courbe (AUC) était de 124 % (90 % C.I. 111-139). La Cmax moyenne relative était de 121 %.

### **Biodisponibilité comparative**

#### Conditions de jeûne

Un double aveugle, équilibré, randomisée, à dose unique, trois-traitement, trois-séquence, trois-période de, croisement des études de bioéquivalence d'un 1 x 360 mg par voie orale à la dose de MAR-DILTIAZEM T (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et deux produits de référence, TIAZAC® (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., Saint Louis, Missouri) et TIAZAC® (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée en bonne santé, adulte, Asiatique de sujets de sexe masculin Dans des conditions de jeûne. Les résultats de la comparaison entre MAR-DILTIAZEM T Capsules par Marcan Pharmaceuticals Inc., et TIAZAC® Capsules à libération prolongée par Valeant Canada LP, obtenus à partir de 39 bénévoles qui ont terminé l'étude, sont résumées dans le tableau suivant.

<b>Diltiazem</b> (1 x 360 mg) Moyenne géométrique <b>Moyenne arithmétique (%CV)</b>				
Paramètres pharmacocinétiques	TEST*	RÉFÉRENCE †	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
#AUC <sub>T</sub> (hr*ng/mL)	4971,51 5322,65 (36,41)	4875,532 5276,725 (40,49)	101,91	96,25 -107,90
#AUC <sub>I</sub> (hr*ng/mL)	5086,25 5430,69 (35,71)	4969,763 5366,095 (39,87)	102,28	96,63 -108,27
#C <sub>max</sub> (ng/mL)	294,13 315,75 (38,32)	257,811 275,629 (38,70)	114,04	106,94 -121,61
T <sub>max</sub> § (hr)	6,00 (4,00 - 13,00)	7,02 (4,00 - 14,00)		
T <sub>1/2</sub> @ (hr)	7,58 (18,85)	7,523 (19,33)		

\* Mar-Diltiazem T (Chlorhydrate de Diltiazem) capsules à libération prolongée USP 360 mg de Marcan Pharmaceuticals Inc.

† TIAZAC® (Diltiazem HCl) capsules à libération prolongée USP 360 mg de Valeant Canada LP, . 2150, St-Elzear Blvd., West Laval, QC H7L 4A8

§ Exprimée comme la médiane (étendue) seulement

@ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) seulement

Conditions d'alimentation

Un double aveugle, équilibré, randomisée, à dose unique, trois-traitement, trois-séquence, trois-période de, croisement des études de bioéquivalence d'un 1 x 360 mg par voie orale à la dose de MAR-DILTIAZEM T (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et deux produits de référence, TIAZAC® (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., Saint Louis, Missouri) et TIAZAC® (Diltiazem Hydrochloride) à Libération Prolongée, USP 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée en bonne santé, adulte, Asiatique de sujets de sexe masculin sous haute teneur en gras, riche en calories des repas. Les résultats de la comparaison entre MAR-DILTIAZEM T Capsules par Marcan Pharmaceuticals Inc., et TIAZAC® Capsules à libération prolongée par Valeant Canada LP, obtenus à partir de 39 bénévoles qui ont terminé l'étude, sont résumés dans le tableau suivant.

<b>Diltiazem</b> (1 x 360 mg) Partir des données mesurées non corrigées <b>pour la puissance</b> Moyenne géométrique <b>Moyenne arithmétique (%CV)</b>				
Paramètres pharmacocinétiques	TEST*	RÉFÉRENCE †	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
#AUC <sub>T</sub> (hr*ng/mL)	4661,49 4955,70 (34,08)	4761,05 5149,97 (37,96)	99,11	93,50% - 105,04%
#AUC <sub>I</sub> (hr*ng/mL)	4752,96 5048,81 (33,92)	4846,36 5234,69 (37,58)	99,22	93,65% - 105,12%
#C <sub>max</sub> (ng/mL)	332,43 346,70 (27,60)	360,15 376,29 (29,05%)	94,03	89,42% - 98,87%
T <sub>max</sub> § (hr)	5,50 (5,00 - 13,00)	5,50 (4,00 - 13,00)		
T <sub>1/2</sub> @ (hr)	7,25 (20,29)	7,10 (19,43)		

\* Mar-Diltiazem T (Chlorhydrate de Diltiazem) capsules à libération prolongée USP 360 mg de Marcan Pharmaceuticals Inc.

† TIAZAC® (Diltiazem HCl) capsules à libération prolongée USP 360 mg de Valeant Canada LP., 2150, St-Elzear Blvd., West Laval, QC H7L 4A8

§ Exprimée comme la médiane (étendue) seulement

@ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) seulement

## **Pharmacodynamique**

**Hypertension :** Un groupe parallèle, étude à double insu contrôlée contre placebo de 198 patients présentant une légère à modérée hypertension artérielle essentielle, MAR - DILTIAZEM T reçut pendant quatre semaines. Les changements dans la pression artérielle diastolique mesurée à auge (24 heures après la dose) pour le placebo, 90, 180 mg et 360 mg étaient de -5,4, -6,3, -6,2,-8,20 mm Hg, respectivement.

Un autre double insu contrôlée contre placebo des essai clinique chez 56 patients avec doux pour modérer l'hypertension essentielle, traitée pendant 8 semaines a suivi une conception de l'augmentation de la dose. Pression artérielle diastolique en position couchée mesurée creux après deux semaines d'intervalle de traitement avec Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem réduisirent de-3,70 mm Hg avec 120 mg/jour au lieu de-2,00 mm Hg dans le groupe placebo, de-7,60 mm Hg après escalade à 240 mg/jour versus-2,30 mm Hg dans le groupe placebo,-8,10 mm Hg après escalade à 360 mg/jour au lieu de-0,90 mm Hg dans le groupe placebo.

Dans une étude à double insu, multicentrique, 181 patients légère à modérée de l'hypertension essentielle contrôlée avec Cardizem CD® en monothérapie, ont été randomisés à la même dose de Cardizem CD® ou Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem. La moyenne des moindres carrés pour la différence de pression artérielle diastolique au creux entre Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem et groupes de Cardizem CD® mis en commun était de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance de 90 % -1,2 à 1,6 mm Hg). Données basées sur les comparaisons de dose même étaient en faveur de ce résultat.

**Angine:** Dans un essai de groupe parallèle en double-aveugle, contrôlées contre placebo, 158 patients souffrant d'angor stable chronique ont été, après titration, traités pendant 2 semaines sur leur dose d'entretien de cible de Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem.

Gélules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem multiplié par exercice tolérance dans un protocole d'exercice de Bruce, à auge, 24 heures après l'administration. Exercice tolérance fois a augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes pour placebo, 120 mg, mg 240 et 360 mg/jour traités de groupes de patients respectivement. Au pic, 8 heures après le dosage, exercice tolérance fois ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes pour le placebo, 120 mg, 240 mg et groupes traités de 360 mg/jour, respectivement.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**L'hypertension artérielle essentielle :** MAR - DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour le traitement de doux pour modérer l'hypertension essentielle. MAR - DILTIAZEM T doit normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement par des diurétiques ou les bêtabloquants s'est avéré inefficace, ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

MAR - DILTIAZEM T peut être jugé comme un agent initial chez les patients dont l'utilisation de diurétiques et/ou les bêta-bloquants est contre-indiquée, ou chez les patients atteints de troubles médicaux dans lesquels ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

Innocuité de l'administration concomitante de MAR-DILTIAZEM T avec d'autres agents

antihypertenseurs n'a pas été établie.

**L'angor Stable chronique** : MAR - DILTIAZEM T est indiqué pour le traitement de l'angor stable chronique (effort - connexe angine) sans preuve d'un spasme vasculaire chez les patients qui restent symptomatiques malgré des doses suffisantes de bêta-bloquants et/ou nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

MAR - DILTIAZEM T peut être jugé en association avec les bêta-bloquants chez les patients de l'angor stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit, les patients doivent être étroitement surveillés (voir mises en GARDE - utilisation avec des bêta-bloquants).

Étant donné que l'innocuité et l'efficacité du MAR - DILTIAZEM T dans le traitement de l'angine instable ou vasospastique n'a pas été prouvé, son utilisation pour ces indications n'est pas recommandée.

## **CONTRE-INDICATIONS**

MAR - DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué :

- Chez les patients avec maladie du sinus sauf en présence d'un stimulateur ;
- Chez les patients atteints de deuxième ou troisième degré bloc AV sauf en présence d'un stimulateur ;
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem ;
- Chez les patients avec une hypotension sévère (moins de 90 mm Hg systolique) ;
- Chez les patients de l'infarctus du myocarde, qui ont quitté l'insuffisance ventriculaire que qui se manifeste par la congestion ;
- Pendant la grossesse et chez les femmes de procréer. Malformations foetales et des effets nocifs sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans les études à doses répétées, une incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale étaient présents chez la progéniture de souris ayant reçu plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem oralement.

Chez la progéniture de souris recevant une dose orale unique de 50 ou 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence des fentes palatines et extrémités malformées était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient plus élevées lorsqu'ils ont reçu le médicament au jour 9. Chez le rat, un taux significativement plus élevé de mort foetal était présent lorsque 200 et 400 mg/kg ont été administré par voie orale aux jours 9 à 14 de la gestation. Dose orale unique des études chez les rats ont une significative de l'incidence des malformations du squelette chez les descendants du groupe recevant 400 mg/kg le jour 11. Chez le lapin, toutes les mères enceintes recevant 70 mg/kg par voie orale de 6 à 18 jour de gestation abandonnée ; à 35 mg/kg, une augmentation significative des malformations squelettiques a été enregistrée chez les descendants.

- Utilisation concomitante de dantrolène infusion
- Utilisation concomitante de ivabradine

## **MISES EN GARDE**

### **Conduction cardiaque**

MAR - DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) nœud AV périodes réfractaires sans prolonger significativement du nœud sinusal temps de récupération, sauf chez les patients avec maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des rythme cardiaque anormalement lents (particulièrement chez les patients avec maladie du sinus) ou bloc de deuxième ou troisième degrés AV (13 3007 patients ou 0,43 %). L'utilisation concomitante de diltiazem avec les bêta-bloquants ou digitale peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

Parce que le diltiazem exerce un effet inotrope négatif in vitro et elle affecte la conduction cardiaque, le médicament ne devrait servir avec prudence et sous surveillance médicale attentive chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Utilisation avec les bêta-bloquants**

La combinaison de diltiazem et bêta-bloquants garantit attention car chez certains patients des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque, hypertension ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés. Une surveillance médicale étroite est recommandée.

Généralement diltiazem ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance ventriculaire gauche alors qu'ils reçoivent des bêta-bloquants. Cependant dans des cas exceptionnels, lorsque de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est considérée comme essentielle, que cette utilisation devrait être effectuée progressivement en milieu hospitalier.

Diltiazem n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque de bêta-bloquant et ce retrait doit être effectué par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquant.

### **Hypotension**

Diminue la tension artérielle associés au traitement de chlorhydrate de diltiazem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

### **Patients avec infarctus du myocarde**

Utilisation du diltiazem libération immédiate à 240 mg par jour a débuté 3 à 15 jours après qu'un infarctus du myocarde était associée à une augmentation des accidents cardiaques chez les patients atteints de congestion pulmonaire avec aucun effet général sur la mortalité. Bien que l'on n'a pas une étude de la formulation à libération prolongée de diltiazem dans l'infarctus aigu du myocarde, leur utilisation peut avoir des effets semblables à ceux de la libération immédiate de diltiazem dans l'infarctus aigu du myocarde.

### **Atteinte hépatique aiguë**

Dans de rares cas, des élévations importantes en phosphatase alcaline, CPK, LDH, AST, ALT et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions ont été réversibles après l'arrêt du traitement médicamenteux. Bien qu'un lien de causalité avec le

diltiazem n'a pas été établi dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité de drogue induite est suspectée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme avec tout médicament administrées sur des périodes prolongées, les paramètres de laboratoire devraient être surveillés à intervalles réguliers.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Altération de la fonction hépatique ou rénale**

Parce que MAR - DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est largement métabolisé par le foie et excrété par le rein et dans la bile, surveillance des paramètres de laboratoire et prudent de titration de dose sont recommandées chez les patients avec atteinte hépatique ou rénale fonction (voir déclaration des effets INDÉSIRABLES RÉACTIONS).

### **Patients diabétiques**

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter l'apparition du diabète ou chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) due à une augmentation du glucose sanguin.

### **Utilisation pédiatrique**

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

### **Mères qui allaitent**

Diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent approcher sériques. Utilisation de MAR - DILTIAZEM T est jugée indispensable, une méthode alternative d'alimentation des nourrissons devrait être engagée.

### **Utilisation chez les personnes âgées**

Gestion de diltiazem à des patients âgés (supérieure ou égale à 65 ans) nécessite l'attention. L'incidence des effets indésirables est plus élevée dans ce groupe d'environ 13 %. Ces réactions indésirables qui surviennent plus fréquemment incluent : oedème périphérique, bradycardie, palpitations, vertiges, éruption cutanée et polyurie. Par conséquent, un soin particulier au titrage est recommandé.

### **Les Interactions**

Comme avec tous les médicaments, il fallait être prudent lors du traitement des patients atteints de plusieurs médicaments. Bloqueurs des canaux calciques subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450. L'administration concomitante de diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner biodisponibilité altérée. Dosages de médicaments métabolisés de la même façon, en particulier ceux de faible rapport thérapeutique et surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, peuvent exiger un ajustement lorsque démarrage ou d'arrêt de façon concomitante administré diltiazem à maintenir des niveaux sanguins thérapeutiques optimales.

Les médicaments connus pour être des inhibiteurs du cytochrome P450 système comprennent : antifongiques azolés, cimétidine, ciclosporine, l'érythromycine, la quinidine, warfarine.

Les médicaments connus pour être des inducteurs du cytochrome P450 système comprennent : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine.

Incluent des médicaments connus pour être biotransformé via P450 : benzodiazépines, flécaïnide, propafénone, terfénadine, imipramine, théophylline.

<b>Tableau 1- Établis ou Potentiels des Médicaments - Les Interactions Médicamenteuses</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire de clinique
Acide acétylsalicylique ou autres médicaments antiplaquettes (p. ex., cilostazole, ticagrelor)	T	↑ saignement	En raison du risque accru de saignement dû à l'effet additif potentiel sur l'agrégation plaquettaire, l'administration concomitante de médicaments acétylsalicylates ou antiplaquettes avec le diltiazem devrait être entreprise avec prudence.
Alpha-antagonistes	T	↑ antihypertenseur	Un traitement concomitant avec le $\alpha$ -antagonistes peut-être produire ou aggraver une hypotension. La combinaison de diltiazem avec un antagoniste $\alpha$ devrait considérer qu'avec la stricte surveillance de la pression artérielle.
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	Mise en garde est nécessaire, lorsqu'ils sont combinés avec le diltiazem, particulièrement chez les sujets âgés et lorsqu'on utilise des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité cardiaque, la conductivité et automaticité	La dépression de la contractilité cardiaque, conductivité et automaticité ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peut-être être potentialisée par inhibiteurs calciques. Lorsqu'il est utilisé de façon concomitante, anesthésiques et calciques devraient être titrés avec soin.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	CT	↑ concentration plasmatique de benzodiazépines	Diltiazem augmente considérablement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et midazolam. Spécial (étroite medical supervision et/ou dose ajustement) il faut quand prescrire des benzodiazépines à action brève métabolisés par le CYP3A4 chez les patients utilisant le diltiazem.
Les bêta-bloquants	T, CT	Effet anti-arythmique ↑ exposition de propranolol	L'administration concomitante de diltiazem avec médicaments bloquants bêta-adrénergiques garantit l'attention en raison de l'apparition de troubles du rythme et nécessite une surveillance médicale étroite et monitoring ECG, particulièrement au début du traitement, une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque, sur sino-atrial et conduction AV ou sur la pression artérielle (p. ex. prononcé bradycardie, arrêt sinusal et insuffisance cardiaque) (voir mises en GARDE et PRÉCAUTIONS). Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Une étude chez des sujets normaux cinq a montré que le diltiazem augmente la biodisponibilité de propranolol de 50 %.

**Tableau 1- Établis ou Potentiels des Médicaments - Les Interactions Médicamenteuses**

Agent	Ref	Effet	Commentaire de clinique
Carbamazépine	CT	↑ niveau de sérum de carbamazépine	L'administration concomitante de diltiazem avec carbamazépine a signalé se traduire par des niveaux sériques élevés de la carbamazépine (augmentation de 40 % à 72 %), ce qui entraîne dans certains cas, la toxicité. Les patients qui prennent ces médicaments en même temps doivent être surveillés pour un ajustement médicaments potentiel en interaction et la dose de la carbamazépine et/ou diltiazem peut être nécessaire.
Agents anti-H2 (Cimétidine, ranitidine)	CT	↑ cimétidine, ranitidine exposition	Une étude chez des volontaires sains six a montré une augmentation significative dans les sommets diltiazem plasma Cmax (58 %) et l'aire sous la courbe AUC (53 %) après qu'un parcours de 1 semaine de cimétidine 1200 mg par jour et une dose unique de diltiazem 60 mg. Ranitidine produisent des augmentations plus petites et non significatives. L'effet peut être médié par connu l'inhibition de cimétidine du cytochrome hépatique P450, le système de l'enzyme responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent actuellement un traitement diltiazem doivent être surveillés attentivement un changement en effet pharmacologique lors de lancer et d'interrompre le traitement par la cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ P-gp concentration plasmatique	Inhibition du métabolisme de méthylprednisolone (CYP3A4) et l'inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, les patients doivent être surveillés lors du lancement de méthylprednisolone traitement et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	CT	↓ concentration de cyclosporine en particulier de la population	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée au cours des études portant sur les patients transplantés rénaux et cardiaques. Chez les receveurs de transplantation rénale et cardiaque, une réduction de la dose de cyclosporine variant entre 15 % et 48 % était nécessaire pour maintenir les concentrations minimales de cyclosporine semblable à ceux vus avant l'ajout du diltiazem. Si ces agents doivent être administrés en même temps, les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées, surtout quand la thérapie diltiazem est initiée, ajustée ou abandonnée. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évaluée.

**Tableau 1- Établis ou Potentiels des Médicaments - Les Interactions Médicamenteuses**

Agent	Ref	Effet	Commentaire de clinique
Dantrolène (perfusion)	CT	Effet de la fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	Mortelle la fibrillation ventriculaire est régulièrement observée chez les animaux sont administration concomitante de vérapamil par voie intraveineuse et le dantrolène. La combinaison de l'antagoniste calcique et de dantrolène est donc potentiellement dangereux (voir CONTRE-INDICATIONS)
Digitalis	CT	↑ sérique de digoxine	Glycosides diltiazem et digitale peuvent avoir un effet additif pour prolonger la conduction AV. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de diltiazem et la digoxine ont entraîné une augmentation du taux sérique de digoxine avec allongement du temps de conduction AV. Cette augmentation peut résulter d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Les patients sous traitement concomitant, en particulier ceux atteints d'insuffisance rénale, doivent être attentivement surveillés. La dose de digoxine peut avoir besoin d'ajustement à la baisse.
Ivabradine	CT	L'utilisation concomitante avec Ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet de réduction de la fréquence cardiaque supplémentaire du diltiazem à Ivabradine	Eviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de CYP3A4 modérés tels que le diltiazem et le vérapamil lors de l'utilisation de Ivabradine. Les effets additifs sont causés par les interactions PK et PD entre diltiazem et Ivabradine. Les deux diltiazem et Ivabradine sont des substances d'abaissement de fréquence cardiaque. De plus, le diltiazem accroît l'exposition à la Ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois en SSC) par l'inhibition de la 4 du CYP. Cela pourrait entraîner une réduction exacerbée de la fréquence cardiaque du patient (voir contre-indications).
Lithium	T	↑ Neurotoxicité de lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium
Autres antiarythmiques	T	↑ effet antiarritmico	Diltiazem ayant des propriétés antiarythmiques, sa prescription concomitante avec d'autres agents antiarythmiques n'est pas recommandée (additif risque d'effets indésirables cardiaques accrus). Cette combinaison doit être utilisée uniquement sous étroite clinique et ECG de surveillance.
Phénytoïne	C	↑ Concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne.

<b>Tableau 1- Établis ou Potentiels des Médicaments - Les Interactions Médicamenteuses</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire de clinique
Rifampicine	CT	↓ concentration plasmatique de Diltiazem	L'administration de diltiazem avec la rifampicine réduit nettement diltiazem plasmatique et l'effet thérapeutique du diltiazem. Patients doivent être surveillés attentivement quand lancer ou interrompre la thérapie de la rifampicine.
Nitrates de courts et long par intérim	T	↑ effet vasodilatateur	Effets hypotenseurs accrue et lipothymie (effets vasodilatateurs additive) sont observées quand les nitrates sont administrés avec les inhibiteurs des canaux calciques. Chez les patients traités par antagonistes calciques, la prescription de dérivés de nitrate uniquement procéder graduellement à l'augmentation des doses en raison des effets hypotenseurs accrue.
Statines	CT	↑ exposition de Simvastatin	L'administration concomitante de diltiazem avec statines garantit la mise en garde et nécessite une surveillance médicale étroite. Rhabdomyolyse et hépatite ont été rapportés chez des patients traités avec l'atorvastatine ou de la simvastatine en association avec le diltiazem, et dans le cas de patients traités par simvastatine, les décès sont survenus. Si le diltiazem est prescrit à un patient déjà prendre une statine, il faudrait pour diminuer la dose de la statine.
Théophylline	T	↑ antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrues.
X-ray de produit de contraste	T	↑ L'Hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux d'un média de contraste de rayons x ioniques, comme l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une attention particulière est exigée chez les patients qui reçoivent en même cas le diltiazem et les médias de contraste de rayon x.

Légende: C = Étude de cas, CT = Essai clinique, T = Théorique

**Autres antagonistes du Calcium (vérapamil, nifédipine):** une expérience clinique limitée suggère que, dans certaines conditions sévères ne répond pas adéquatement à vérapamil ou à la nifédipine, à l'aide de diltiazem en conjonction avec l'une de ces drogues peut être bénéfique.

### Interactions médicament-aliment

#### **Alcool :**

L'alcool peut exposer les effets hypotenseurs. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem peut entraîner des effets additifs sur la tension artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être informés que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, particulièrement pendant l'initiation de la thérapie et suite à une augmentation de la posologie. Il faut être prudent lorsque, passant d'une séance ou position allongée et les patients devrait informer leur médecin s'ils présentent des étourdissements, des

vertiges, syncope, orthostatisme ou tachycardie.

### **Jus de pamplemousse**

Jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de diltiazem administré par voie orale chez certains patients. Le mécanisme proposé est l'inhibition du CYP450 3 a 4 par l'intermédiaire de métabolisme de premier passage dans la paroi du tube digestif de certains composés présents dans le pamplemousse.

Les patients qui consomment régulièrement de pamplemousse ou jus de pamplemousse doivent être surveillés pour les effets indésirables accrus de diltiazem comme tels que maux de tête, rythme cardiaque irrégulier, oedème, gain de poids inexplicée et des douleurs thoraciques. Le pamplemousse et le jus de pamplemousse doivent être évitées si une interaction est suspectée.

### **Multivitamines avec minéraux :**

Produits contenant du calcium peuvent diminuer l'efficacité des inhibiteurs calciques en saturant les canaux calciques avec le calcium. Chlorure de calcium a été utilisé pour gérer la toxicité aiguë sévère vérapamil. Surveillance de l'efficacité de la thérapie de calcium channel blocker est conseillée durant l'administration concomitante avec des produits de calcium.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-laboratoire**

Interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Profil d'innocuité général diltiazem**

Dans les essais cliniques avec le diltiazem portant sur plus de 3300 patients, les réactions indésirables les plus courantes étaient les maux de tête (4,6 %), oedème (4,6 %), vertiges (3,5 %), asthénie (2,7 %), premier bloc AV de degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), chasse d'eau (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

### **Les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 1 %:**

**Cardiovasculaire :** Angine de poitrine, arythmie, bloc AV (seconde ou troisième degrés), bloc de branche, insuffisance cardiaque, anomalies de l'ECG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

**Dermatologique :** Pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire

**Troubles oculaires :** amblyopie, irritation des yeux.

**Troubles gastro-intestinaux :** anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, soif, vomissement, augmentation de poids.

**Troubles généraux et administration du site conditions générales :** Malaise (signalé comme indésirable commun), douleurs ostéo-articulaires.

**Enquêtes :** Élévations douces d'AST, ALT, LDH et phosphatase alcaline (voir hépatique MISES EN GARDE).

**Troubles du métabolisme et nutrition :** hyperglycémie, hyperuricémie.

**Système nerveux et troubles psychiatriques :** rêves anormaux, amnésie, dépression, anomalies de la démarche, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, somnolence, acouphènes, tremblements.

**Troubles rénaux et urinaires :** nycturie, polyurie.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée, épistaxis, congestion nasale.

**Les perturbations de la dysfonction sexuelle et troubles de l'identité des sexes :** l'impuissance, les difficultés sexuelles.

**Troubles vasculaires :** hypotension orthostatique

Les événements suivants de pharmacovigilance ont rarement chez les patients recevant le diltiazem : bloc sinoauriculaire, insuffisance cardiaque congestive, pustulose exanthématique généralisée aiguë, alopecie, hyperglycémie, diabète (apparition), aggravation du diabète préexistant (type 1 ou type 2), angio-œdème, œdème angioneurotique, vascularite, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, symptômes extrapyramidaux, érythème desquamatif occasionnellement avec ou sans fièvre, hyperplasie gingivale, gynécomastie, anémie hémolytique, hépatite, a augmenté le temps de saignement, leucopénie, changements d'humeur (y compris la dépression), purpura, rétinopathie, syndrome de Stevens-Johnson, thrombocytopénie, transpiration, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité (y compris la kératose lichenoid aux endroits exposés au soleil de la peau). En outre, les événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés qui ne sont pas faciles à distinguer de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients.

Un certain nombre de cas bien documentés de généralisé des éruptions cutanées, qualifiée de vascularite leucocytoclastique, ont été signalé. Toutefois, une relation de cause et l'effet définitive entre ces événements et la thérapie de diltiazem est encore à établir.

### **chlorhydrate de diltiazem :**

**Hypertension :** Une évaluation de l'innocuité a été réalisée dans des études contrôlées contre placebo chez quels 345 patients hypertendus (chlorhydrate de diltiazem n = 243 ; placebo n = 102) ont été traités avec chlorhydrate de diltiazem à des doses jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (13 %) ; l'œdème (5 %) ; Maladie GASTRO-INTESTINALE (5 %) ; douleur (4 %) ; une vasodilatation (3 %), asthénie (3 %) ; vertiges (3 %) ; et palpitations (2 %).

**Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, ont été rapportés :**

**Appareil cardiovasculaire :** Œdème, y compris œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris hypotension, syncope et bouffées de chaleur (3 %), palpitations (2 %) et la tachycardie (1 %).

**Système nerveux central :** Maux de tête (13 %), asthénie (3 %), vertiges (3 %), rigidité de cou (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).

**Digestif :** Maladies gastro-intestinales, y compris la dyspepsie, nausées (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), sécheresse de la bouche (1 %).

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

Les effets indésirables les plus courants pour les patients recevant le placebo traité ci-dessus mentionné essais étaient : maux de tête (17 %), oedème (3 %), maladies gastro-intestinales (2 %), douleur (5 %), une vasodilatation (1 %), asthénie (6 %), vertiges (4 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), dyspnée (1 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %).

**Angine :** La sécurité des chlorhydrate de diltiazem a été évaluée à 158 patients souffrant d'angor stable chronique traités par chlorhydrate de diltiazem à des doses de 120 à 360 mg par jour ou 50 patients traités par placebo. Trente-trois pour cent de la chlorhydrate de diltiazem patients traités avait un ou plus indésirables comparativement à 18 % dans le groupe placebo. Il fallait abandon dû à des effets indésirables chez 3 patients qui se trouvaient sur le chlorhydrate de diltiazem 240 mg par jour. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (8 %), douleur (4 %), vertiges (3 %) et oedème périphérique (2 %).

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, ont été signalés:

**cardiovasculaire :** oedème périphérique (1,8 %), des palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %).

**Système nerveux central :** Maux de tête (8,2 %), asthénie (0,6 %), vertiges (3,1 %). Troubles

**gastro-intestinaux :** Constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).

**Autres :** Pharyngite (1,8 %), de la douleur (3,7 %), toux augmentation (1,2 %), la goutte (1,2 %), éruption cutanée (1,2 %), l'hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infection (0,6 %).

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On a signalé de surdose de diltiazem en doses allant de moins de 1 g à 18 g. Dans les cas avec une issue fatale, la majorité impliquent plusieurs ingestions de médicaments.

Pour la gestion d'une surdose de drogue présumés, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Les événements observés suivant diltiazem surdosage incluent une bradycardie, hypotension, bloc cardiaque et insuffisance cardiaque. La plupart des rapports de surdosage décrivent certains résultats médicaux favorables et/ou le traitement de la toxicomanie. Bradycardie fréquemment a répondu favorablement à l'atropine à l'instar de bloc cardiaque, bien que la stimulation cardiaque a été également fréquemment utilisée pour traiter le bloc cardiaque. Fluides et vasopresseurs servaient à maintenir la pression artérielle, et en cas d'insuffisance cardiaque, les agents inotropes ont été administrés. En outre, certains patients ont été traités par une assistance ventilatoire, lavage gastrique, charbon activé et calcium par voie intraveineuse.

L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour inverser les effets pharmacologiques du surdosage de diltiazem a été incompatible. Dans quelques cas signalés, un surdosage avec bloqueurs des canaux calciques associés à une hypotension et bradycardie qui était au départ réfractaire à l'atropine est devenu plus sensible à l'atropine, après que les patients ont reçu de calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas calcium par voie intraveineuse a été administré (1 g 3 g ou chlorure de calcium gluconate de calcium) pendant 5 minutes et répétée toutes les 10-20 minutes selon les besoins. Gluconate de calcium a également été administré par perfusion continue à raison de 2 g / heure pendant 10 heures. Perfusions de calcium pour

24 heures ou plus peuvent être nécessaires. Les patients doivent être surveillés pour des signes de l'hypercalcémie.

En cas de posologie ou réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées devraient être utilisées en plus d'un lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être considérées :

### **Bradycardie**

Administrer de l'atropine. S'il n'y a pas de réponse au blocage vagal, administrer l'isoprotérénol prudemment.

### **Bloc AV de haut degré**

Traiter comme une bradycardie ci-dessus. Bloc AV de haut degré doit être traité avec la stimulation cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque**

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

### **Hypotension**

Vasopresseurs (par exemple bitartrate de dopamine ou lévartérol). Dosage et traitement effectif devraient dépendre de la gravité de la situation clinique et le jugement et l'expérience du médecin traitant.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

MAR - DILTIAZEM T ne devrait pas être mâché ou écrasé. MAR - DILTIAZEM T n'a pas été démontré d'être bioéquivalent à d'autres formulations de diltiazem. (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - pharmacocinétique).

**Hypertension** : Lorsqu'il est utilisé en monothérapie, les doses habituelles de départ sont 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients peuvent répondre à 120 mg une fois par jour. Effet antihypertenseur maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement ; par conséquent, ajuster la posologie doit être planifiée en conséquence.

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

Le dosage des MAR - DILTIAZEM T ou agents antihypertenseurs concomitantes peut devoir être ajustée lorsque vous ajoutez un à l'autre. Voir mises en GARDE et PRÉCAUTIONS concernant l'utilisation avec les bêta-bloquants.

**Angine** : Doses pour le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustées aux besoins de chaque patient, commençant par une dose de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Chaque patient peut répondre à des doses plus élevées jusqu'à 360 mg une fois par jour. Lorsque cela est nécessaire, titrage doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours.

Il y a peu d'expérience avec des doses supérieures à 360 mg. Toutefois, l'incidence des effets indésirables augmente lorsque la dose augmente avec bloc AV du premier degré, des étourdissements et Bradycardie sinusale portant la relation plus forte dose. Par conséquent, des doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandés.

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

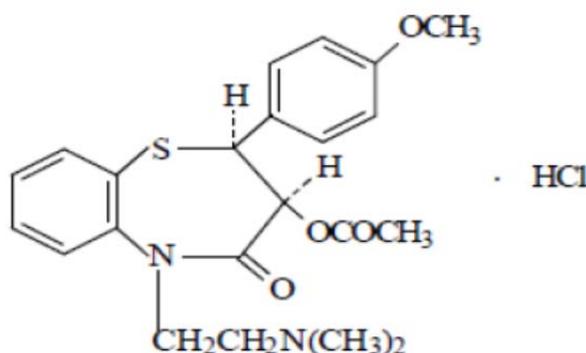
### Substance médicamenteuse

Chimiquement, le chlorhydrate de Diltiazem est,

(2S-cis)-3-(Acetyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one.monohydrochloride

(+)-5-[2-(Diméthylamino)éthyl]-cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(p-méthoxyphényl)-1,5-Benzothiazépin-4(5H)-un acetate.monohydrochloride

### Structure chimique



**Formule empirique** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl

**Poids moléculaire** 450,98

### Description

Chlorhydrate de Diltiazem est une poudre cristalline blanche inodore ou petits cristaux. Il est soluble dans l'acide formique, peu soluble dans l'éthanol déshydraté, insoluble dans l'éther.

### Composition

Le MAR - DILTIAZEM T contient également : Ethyl Cellulose, gélatine, Hypromellose, alcool isopropylique, laurylsulfate de Sodium, chlorure de méthylène, sphères de sucre (pharma A sphères), dioxyde de titane, Talc, Citrate de triéthyle.

En outre, les différentes forces de Mar-Diltiazem T peuvent également contenir une ou plusieurs des colorants suivants : FD & C bleu #1, FD & C rouge #3, FD & C vert #3, D & C jaune #10.

### Recommandations d'entreposage

Stocker entre 15-30° C

## **DISPONIBILITÉ DE FORME POSOLOGIQUE**

Les Capsules à libération prolongée de MAR - DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) sont disponibles dans les points forts suivants.

MAR - DILTIAZEM T mg 120 capsules sont fournis en flacons de 30, 90 et 1000. Blanc au large de pellets blancs remplis en taille 2 capsule ayant capuchon coloré de lavande et corps de couleur lavande imprimé avec HP 428 le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.

MAR - DILTIAZEM T mg 180 capsules sont fournis en flacons de 30, 90 et 1000. Blanc au large de pellets blancs renseignés Size1 capsule ayant capuchon coloré vert bleu et corps couleur blanche opaque imprimé avec HP 429 sur la PAC et sur le corps avec de l'encre noire.

MAR - DILTIAZEM T mg 240 capsules sont fournis en flacons de 30, 90 et 1000. Blanche à pellets blancs au large renseigné Size0 capsule ayant capuchon coloré de lavande et de corps de couleur vert bleu imprimés avec HP 430 le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.

MAR - DILTIAZEM T 300 mg capsules sont fournis en flacons de 30, 90 et 1000. Blanc au large de pellets blancs renseignés taille Oel capsule ayant cap de lavande et corps de couleur blanche opaque imprimé avec HP 431 le capuchon et sur le corps avec de l'encre noire.

MAR - DILTIAZEM T mg 360 capsules sont fournis en flacons de 30, 90 et 1000. Blanche à pellets blancs au large rempli de capsule de taille 00 ayant cap vert bleu et corps de couleur vert bleu imprimé avec HP 432 le capuchon et sur le corps à l'encre blanche.

## PHARMACOLOGIE

### *Observations in Vitro*

Premiers travaux expérimentaux ont révélé que diltiazem est un vasodilatateur coronaire et périphérique. Les travaux ultérieurs étayée de que diltiazem muscle lisse effet relaxant, mais aussi effet inotrope négatif, résulte de la capacité du médicament à bloquer le couplage en inhibant la conduction du canal calcique lent excitation-contraction. Dans une étude de bain musculaire avec des segments de l'artère coronaire humain isolé obtenu au moment de la transplantation cardiaque, diltiazem a provoqué une relaxation quasi complète des segments contractés par le potassium.

Des études dans différents modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faible dose ( $1,1 \times 10^{-7}$  M), diltiazem a entraîné une diminution de la force contractile du muscle papillaire de cobaye avec aucun effet tangible sur le potentiel d'action. Toutefois, à des concentrations plus élevées ( $1,1 \times 10^{-5}$  M), aussi bien une diminution de tension contractile et un abaissement de dp/dt maximal ont été observés. Des études réalisées dans isolement coeurs perfusés, a montré que diltiazem ( $10^{-6}$  M) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ou de potentiel membranaire de repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour produire la vasodilatation et la relaxation des muscles lisses est sensiblement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

### *Observations in Vitro*

Les expériences dans les deux modèles de chien coffre ouvert et fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et réduit la résistance vasculaire coronaire. Intraveineuse diltiazem (100 µg/kg) a augmenté le débit sanguin coronaire de 90 %, avec un effet prédominant sur les grandes artères coronaires et collatéraux. Augmentation du débit sanguin coronaire a également été montrée après l'administration de diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardique en modèles ischémiques et non ischémique. Il y avait aussi une diminution dose-dépendante de la pression aortique moyenne et la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du débit de volume et cardiaque accident vasculaire cérébral. Aucun changement significatif a été noté dans les déterminants de la fonction ventriculaire comme la PTDVG ou LV dp/dt.

La réduction de la pression artérielle que l'on voit avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct sur les vaisseaux sanguins et n'est pas véhiculée par le blocage des récepteurs alpha sympathique, stimulation des récepteurs bêta ou un blocage ganglionnaire. Diltiazem a été montré pour inhiber les réponses pressives induites par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études animales, l'effet inotrope négatif de diltiazem semble être compensée par sa capacité à diminuer la postcharge et induisent une réponse adrénergique réflexe douce.

## TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë				
Itinéraire de confiance (mg/kg)	Animal	Sexe	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 95% Limites
Par voie orale Rats	Souris M&F	M&F 560-810	415-700 (505-1004)	(343-736)
s.c.	Souris	M&F	260-550	(220-672)
i.p. Rats	Souris M&F	M&F 211	187 (155-287)	(165-211)
i.v. Rats	Souris M&F	M&F 38-39	58-61 (34-44)	(52-69)

Des effets toxiques est apparu rapidement et toxicité inclus la réduction de l'activité spontanée, une ptose, horripilation, ataxie, perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. Brut autopsie des animaux morts, ainsi que, les survivants ont révélé aucune anomalie.

La tolérance 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. Ataxie, désorientation, diminution de l'activité, la diurèse et une mydriase ont été observées à 25 mg/kg. En outre, vomissements et sédation lourde ont été vus à 50 mg/kg. À 100 mg/kg, convulsions, et l'un des deux animaux est mort. Lapins a reçu 100, 200, 300, 400 mg/kg. Les principaux symptômes sont une activité réduite, une augmentation de la respiration, salivation et opisthotonos. L'un des deux lapins est morte à 300 mg/kg et les deux lapins dans le groupe de 400 mg/kg.

### Toxicité subaiguë

Dans les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées pendant 28 à 30 jours. Les poids relatif du foie d'animaux ayant reçu 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour ont été augmentés. L'examen microscopique révéla la dégénérescence des cellules hépatiques et rénales dans le groupe à dose plus élevée liées à la drogue.

Quand le médicament a été donné à des rats par voie intrapéritonéale à 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, dégénérescence des cellules rénales et hépatiques a été observée. La dégénérescence maculaire hyaloïde du cœur a été également vu dans 50 % des rats dans la présente étude.

Trente jours études subaiguës chez les chiens a révélé la dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lorsque diltiazem a été donné à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur 5 recevant 50 mg/kg/jour par voie orale, est mort.

### **Toxicité chronique/cancérogénicité**

Chez la souris, le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour pendant une période de 21 mois chez les femelles. En raison d'un taux de survie plus faible, les hommes ont pris fin à 20 mois. Examen brut et histopathologique n'a permis de révéler toute augmentation liée au traitement de l'incidence des lésions toxiques soit néoplasiques ou autres.

Les rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un autre groupe a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Traitement a été interrompu à 22 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles avaient augmenté la prise de poids à 100 et 200 mg/kg, la consommation alimentaire a augmenté chez les deux sexes à ces niveaux de dose. Les données de poids orgue ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes reçus 200 mg/kg. Évaluation microscopique a révélé des preuves de dose dépendante vacuolisation cytoplasmique hépatique chez les rats traités avec des doses de 100 et 200 mg/kg/jour et mis à mort à 12 mois. À 24 mois, il y avait des résultats similaires dans les témoins et les animaux traités. Il n'y avait aucune augmentation de l'incidence des lésions toxiques néoplasiques ou autres chez les rats traités avec le diltiazem.

Diltiazem a été administré par voie orale à des chiens pour 12 mois à des doses de 5, 10, 20 mg/kg/jour. Une dose dépendante répression du gain de poids corporel est devenu perceptible après 6 mois.

### **Mutagénicité**

Aucun changement mutagènes ont été observés dans le test de recombinaison et deux tests de mutagénicité inverse d'Ames.

## ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

### Résultats de souris

Itinéraire	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Par voie orale	10,25,50,100,200,400	Jour 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg a été administré.
Par voie orale	Dose unique de 12.5,25,50,100,200	Un des jours 7 et 14	Fente palatine et une malformation des extrémités ou tronc étaient significativement plus élevés de 50 ou 100 mg/kg administrée le jour 12.  Les malformations vertébrales étaient plus élevées de 50 ou 100 mg/kg administrée le jour 9.
Intra péritonéale	0.2,3.1,6.3,12.5,25	Jour 7 à 12	Mortalité fœtale décuplée lorsque 12,5 mg/kg ou plus a été administré. Aucun effet tératogène a été démontrée.
Intra péritonéale	Dose unique de 3.1,6.3,12.5,25,50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome dans les extrémités 50 mg/kg administrée au jour 13. Malformations des côtes et des malformations de la colonne vertébrale de la thoracique au niveau coccygienne ont été observées lorsqu'on a administré une dose de 25 mg/kg ou plus le jour 9
Par voie orale	10,50,100,200,400	Jour 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité fœtale lorsque 200 & 400 mg/kg a été administré.
Par voie orale	10,30,100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.

<b>Itinéraire</b>	<b>Doses mg/kg</b>	<b>Moment de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Résultats chez la progéniture</b>
Par voie orale	Doses uniques de 300,400,600	Un des jours 9 à 14	Significative de l'incidence des malformations squelettiques impliquant des vertèbres & sternèbres 400 mg/kg administrée le jour 11. Oedème général, bref ou absence de queue a été observée lorsqu'on a administré le jour 12 600 mg/kg.
Intra péritonéale	0.2,2.0,20, 40,80	Jour 9 à 14	Brachydactylie & hématome dans le front patte et queue et un taux élevé de mortalité fœtales ont été observés lorsque 80 mg/kg a été administré.
Intra péritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales
Intra péritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et la queue difformités et le taux élevé de mortalité fœtale.
Intra péritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours 9 à 14	Mortalité fœtale est passé le jour 11, atteint 100 % le jour 12 et diminue par la suite. Déformations des membres et queue ont induit des 80 mg/kg administrée le jour 13 & 14. Les déformations de la colonne vertébrale ont été induites à 80 mg/kg administrée le jour 11.
	Doses uniques de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

## Résultats chez le lapin

Itinéraire	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Par voie orale	17.5, 35, 70	Jour 6 à 18	<p>Une augmentation significative des malformations squelettiques s'est produite lorsque 35 mg/kg a été administré.</p> <p>Toutes les mères enceintes abandonnée entre 21 et 25 de la gestation de 70 mg/kg administrée jours.</p>
Intra péritonéale	6.3, 12.5, 25	Jour 7 à 16	<p>Mortalité foetale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à 25 mg/kg. Anomalies squelettiques et des malformations externes ont été induites à 12,5 mg/kg administrée. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants</p>

Dans les études de fertilité, les rats femelles ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg p.o. Dans le groupe de 100 mg/kg, il y avait une réduction du nombre montrant un accouplement positif. Toutefois, le taux global de grossesse et le temps moyen avant coïtal étaient comparables.

En péri- et postnatales études, diltazem de rats ont reçu des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour, du 14e jour de gestation par le biais de 21 jours après l'accouchement. Diltazem a été associée à une réduction de poids individuels au début et les taux de survie des petits. À 100 mg/kg/jour, dystocie était évidente. Des malformations rétiniennes et la langue sont plus fréquentes chez la progéniture de la 30 et 100 mg/kg/jour groupe.

## BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Anderson JL, et al. Effets comparatifs de diltiazem, propranolol et le placebo sur la performance physique, à l'aide de ventriculographie chez les patients atteints de coronaropathie symptomatique : résultats d'une étude randomisée, à double insu, crossover. *Mod coeur J.*, 1984;107(4) : 698-706.
2. Bourassa MG, et al. Hémodynamique et le débit coronaire après administration de diltiazem chez le chien et chez l'homme. *Poitrine*, 1980 ; 78:224-230.
3. Eradiri O., Midha KK. Utilisation de données parent de drogues et de métabolites dans l'évaluation de la biodisponibilité d'un produit nouveau diltiazem HCl une fois par jour. *Pharmaceutique recherche.*, 1995 ; 12 (12) : 2071-2074.
4. Frishman WH, et al. Comparaison de l'hydrochlorothiazide et soutenir-libèrent diltiazem légère à modérée hypertension systémique. *AM j Cardiol.*, 1987 ; 6:615-623.
5. Jacobs MB. Diltiazem et akathisie. *Ann int med.*, 1983 ; 99:794-795.
6. Josephson MA, et al. Effets hémodynamiques et métaboliques de diltiazem lors du sinus coronaire, stimulation avec une référence particulière à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. *J. am. Cardiol.*, 1985 ; 55:286-290.
7. Lacourcière Y., Poirier L, Lefebvre J., Burford RG. Efficacité clinique de la force titré doses de diltiazem à libération prolongée. Une étude contrôlée contre placebo. *AJH* 1995 ; 8:282-286.
8. Massie B, et al. Diltiazem et propranolol légère à modérée hypertension essentielle en monothérapie ou avec l'hydrochlorothiazide. *Ann int med.*, 1987 ; 107:150-157.
9. Moser M, et al. Effets comparatifs de diltiazem et hydrochlorothiazide chez les noirs avec hypertension systémique. *AM j Cardiol.*, 1985 ; 55 (16) : H 101-104H.
10. Pool PE, et al. Diltiazem en monothérapie pour hypertension systémique : un essai multicentrique, randomisé de placebo-commandée. *AM j Cardiol.*, 1986 ; 5:212-217.
11. Swartz S. Réponses endocriniens et vasculaires chez les patients hypertendus à un traitement à long terme avec le diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1987;9(4):391-395.
12. Szlachcic J, et al. Diltiazem versus propranolol dans l'hypertension essentielle : les réponses de la pression artérielle de repos et l'exercice et les effets sur exercent de capacité. *AM j Cardiol.*, 1987 ; 59:393-399.

13. weir M., et al. Soutenir-libèrent diltiazem comparée à la monothérapie atenolol légère à modérée hypertension systémique. J. am. Cardiol., 1987 ; 60:361-411.
14. Zawada ET, et al. Conséquences rénales-métaboliques du traitement antihypertenseur par diltiazem versus hydrochlorothiazide. Miner. Électrolyte Metab., 1987 ; 2:72-77.
15. Zelis RR, et al. La pharmacocinétique du diltiazem chez les hommes américains en bonne santé. AM j Cardiol., 1982 ; 49:529-532.
16. Tiazac® - monographie de Produit de Valeant Canada LP, Contrôle#: 201438, date de révision: le 27 Mars 2017.

**PARTIE III:  
RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**MAR- DILTIAZEM T®**

**Chlorhydrate de Diltiazem Capsules à  
libération prolongée, USP**

**120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg**

Lire attentivement avant de commencer à prendre MAR - DILTIAZEM T et chaque fois que vous obtenez une recharge. Ce feuillet est un résumé et pas vous dire tout sur MAR - DILTIAZEM T. Parlez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien sur votre condition médicale et le traitement et demandez s'il y a des éléments nouveaux sur les MAR - DILTIAZEM T.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Ce que le médicament est utilisé pour :**

MAR - DILTIAZEM T est utilisé pour:

- le traitement de légère à modérée **hypertension artérielle.**
- la gestion de l'effort associé angine **(douleurs thoraciques)**

MAR - DILTIAZEM T doit normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement avec d'autres médicaments de la réduction de la pression artérielle a été inefficace, ou ont été associés à des effets secondaires inacceptables.

**Ce qu'il fait:**

MAR - DILTIAZEM T appartient au groupe de médicaments appelés "inhibiteurs calciques" ou "antagonistes du calcium". MAR - DILTIAZEM T assouplit les artères, abaissant ainsi la pression artérielle.

MAR - DILTIAZEM T réduit la quantité d'oxygène que votre muscle cardiaque a besoin. Cela aide à contrôler la douleur thoracique.

**Lorsqu'il ne doit pas être utilisé:**

N'utilisez pas de MAR - DILTIAZEM T si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- Vous êtes l'allaitement.
- Vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un des ingrédients non médicinaux
- Vous avez une pression artérielle très basse (< 90 mmHg systolique).
- Vous avez des troubles du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque.

- Vous avez une insuffisance cardiaque grave avec du liquide dans les poumons.
- Vous prenez un médicament appelé dantrolène utilisé pour des spasmes musculaires sévères ou de forte fièvre.

**Quel est l'ingrédient médicinal :**

Chlorhydrate de Diltiazem

**Quels sont les ingrédients non médicinaux :**

Ethyl Cellulose, gélatine, Hypromellose, alcool isopropylique, laurylsulfate de Sodium, chlorure de méthylène, sphères de sucre (pharma A sphères), dioxyde de titane, Talc, Citrate de triéthyle.

Mar-Diltiazem T peut également contenir une ou plusieurs des colorants suivants : FD & C bleu #1, FD & C rouge #3, FD & C vert #3, D & C jaune # 10.

**Les formes posologiques sont dans:**

Capsules: 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg.

**AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser MAR - DILTIAZEM T parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si :**

- Vous avez une allergie connue au diltiazem ou des ingrédients non médicinaux dans MAR - DILTIAZEM T.
- Vous avez une pression artérielle très basse.
- Vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou de mauvaise à tout médicament contenant du diltiazem dans le passé.
- Vous avez le cœur, du foie ou une maladie rénale.
- Vous avez eu une crise cardiaque récente.
- Vous avez une glycémie ou diabète.
- Vous avez 65 ans ou plus.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informer votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels, ou médecines alternatives. Une surveillance supplémentaire de la dose ou la condition peut être nécessaire si vous prenez d'autres drogues.

Ce qui suit peut interagir avec MAR -DILTIAZEM T :

- Médicaments antifungal avec un nom se terminant par azole ;
- Les médicaments utilisés pour contrôler le système immunitaire comme la ciclosporine ;
- Certains antibiotiques ne doivent pas être pris avec MAR-DILTIAZEM T comme l'érythromycine, rifampicine. Vérifiez auprès de votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr ;
- Somnifères tels que les benzodiazépines (midazolam, triazolam) ;
- Autres médicaments contre l'hypertension : antagonistes alpha, bêta-bloquants ;
- Médicaments de coeur : Amiodarone, digoxine, digitalis, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil ;
- Anesthésiques ;
- Lithium et l'imipramine utilisé pour certains types de maladie mentale ;
- Les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins : court et long en nitrates ;
- Les médicaments utilisés pour contrôler les convulsions: carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ;
- Warfarine utilisé comme anticoagulant ;
- Diminution des médicaments du cholestérol : statines ;
- Théophylline utilisé pour la respiration des problèmes ;
- Terfénadine ou ranitidine utilisé pour les allergies ;
- Les médicaments utilisés pour contrôler les ulcères d'estomac comme la cimétidine augmente les effets de MAR-DILTIAZEM T.
- Multivitamines avec minéraux (produits contenant du calcium).
- Les médicaments pour traiter l'inflammation: corticostéroïdes, méthylprednisolone.
- Dantrolène utilisé pour des spasmes musculaires sévères ou de forte fièvre.
- Acide acétylsalicylique (aspirine) ou médicaments antiplaquettes.
- Agents de contraste de rayon x.

**L'alcool** peut causer hypotension et des vertiges lorsque vous passez de couchée ou assise à debout. Cela peut notamment se produire après la première dose et quand on augmente la dose. Prévenez votre médecin si vous ressentez des vertiges, étourdissements, évanouissements, diminue la pression artérielle ou augmenta la fréquence cardiaque.

**Jus de pamplemousse**, lorsqu'il est consommé trop souvent pendant prenant MAR - DILTIAZEM T peut causer des maux de tête, rythme cardiaque irrégulier, un oedème (gonflement), inexplicable de gain de poids et douleurs thoraciques. Prévenez votre médecin si cela vous arrive. Votre médecin peut recommander d'éviter que le jus de pamplemousse si cela vous arrive.

## BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

- Ne pas manquer les doses ou prendre des doses supplémentaires, à moins que votre médecin vous a prescrit. Si vous n'êtes pas clair sur les orientations, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez MAR - DILTIAZEM T exactement comme votre médecin vous a prescrit. MAR - DILTIAZEM T est prise une fois par jour au même moment chaque jour.

NE PAS mâcher ni écraser MAR - DILTIAZEM T capsules.

### Dose habituelle chez l'adulte: Hypertension artérielle

**Dose habituelle de départ:** 180 à 240 mg une fois par jour.

De 120 mg par jour peut être utilisé dans certains patients.

**Dose maximale:** 360 mg par jour.

### Angine

Posologie doit être individualisée.

**Dose de départ:** 120 mg à 180 mg une fois par jour.

Dose peut être lentement (plus de 7 à 14 jours) a augmenté jusqu'à 360 mg par jour. Suivez toujours les instructions de votre médecin.

### Surdosage

En cas de surdose, contactez un professionnel de la santé, le service hospitalier d'urgence ou le Centre antipoison régional immédiatement, même s'il n'y a aucun symptôme.

### Dose oubliée:

Si une dose de ce médicament a été manquée, il doit être pris dès que possible. Toutefois, S'il est presque temps pour la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenir à l'horaire habituel.

**EFFETS SECONDAIRES ET QUOI FAIRE A LEUR SUJET**

Effets secondaires peuvent inclure:

Maux de tête, des étourdissements, des malaises ;

La nausée (envie de vomir);

Les bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou un sentiment exceptionnellement chaud;

- Fatigue et faiblesse inhabituelles;
- Les maux d'estomac.

• MAR - DILTIAZEM T peut provoquer des résultats de prise de sang anormale. Votre médecin décidera d'effectuer des analyses de sang et va interpréter les résultats.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET QUOI FAIRE À LEUR SUJET**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas	Dans tous les cas	
<b>Commune</b>			
<b>Hypotension artérielle :</b> étourdissements, évanouissements, étourdissements-lumière peuvent se produire lorsque vous passez de couchée ou assise à debout .	✓		
<b>Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier</b>		✓	
<b>Œdème périphérique :</b> Si l'enflure des chevilles	✓		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET QUOI FAIRE À LEUR SUJET**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas	Dans tous les cas	
<b>Commune</b>			
<b>Infection des voies respiratoires :</b> pharyngite, rhinite		✓	
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, lèvres, langue ou la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Dépression :</b> basse humeur, manque d'intérêt pour les activités habituelles, changement dans le sommeil et l'appétit.	✓		
<b>Bloc cardiaque :</b> Une maladie du système électrique du cœur causant des étourdissements, évanouissements et l'irrégularité du rythme cardiaque.			✓
<b>Crise cardiaque :</b> l'essoufflement, douleur à la poitrine			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET QUOI FAIRE À LEUR SUJET**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas	Dans tous les cas	
<b>Angine:</b> Douleur à la poitrine		✓	
<b>Insuffisance cardiaque :</b> essoufflement, gonflement des jambes et intolérance à l'exercice .		✓	
<b>Problèmes oculaires :</b> baisse de la vision, irritation, mal aux yeux rouges	✓		
<b>Hyperglycémie :</b> la faim, la soif et la miction fréquente	✓		
<b>Rare</b> <b>Trouble du foie :</b> jaunissement de la peau ou yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	

**COMMENT STOCKER**

Stoker MAR - DILTIAZEM T capsules à température ambiante (15-30° C). Garder hors de la vue et la portée des enfants

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler que tout présumé des effets secondaires associés à l'utilisation des produits de santé à (Health Canada) Santé Canada par :

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) pour plus d'informations sur la façon au rapport en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- Appellant sans frais au 1-866-234-2345.

Pour plus d'informations, veuillez communiquer avec vos professionnels de la santé ou le pharmacien first ou Marcan Pharmaceuticals Inc. au : 1-855-627-2261 ou visitez le site Web à [www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com)

Les informations contenues dans ce document sont à jour à la dernière date de révision indiquée ci-dessous. Pour les informations les plus récentes, veuillez visiter notre site Web ou contactez-nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc. 77 Auriga Drive, Unit # 4, Ottawa, Ontario, K2E 7Z7.

Date de préparation: 21 juin 2017

*Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu en prenant MAR - DILTIAZEM T, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*