

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr MAR-DILTIAZEM CD

Capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem (une fois
par jour) USP

120 mg, 180 mg, 240mg et 300 mg

Agent antihypertenseurs/agent antiangineux

Marcan Pharmaceuticals Inc.
Suit # 112 - 2 Gurdwara Road,
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de révision:
Novembre 21, 2019

Numéro de contrôle: 233234

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr MAR-DILTIAZEM CD

Capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem USP
(deux fois par jour)
120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les capsules de CD MAR-DILTIAZEM sont des formulations de chlorhydrate de diltiazem, inhibiteur de l'afflux d'ions calciques (bloqueur d'entrée de calcium ou antagoniste des ions calciques)

Mécanisme d'action

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à leur action cellulaire spécifique d'inhibition sélective de l'afflux transmembranaire d'ions calciques dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'afflux transmembranaire de calcium par le canal lent sans affecter à un degré significatif l'afflux transmembranaire de sodium par le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus ci-dessus. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

Angine: Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminé, mais on croit qu'il est largement provoqué par son action vasodilatateur.

Dans l'angine de poitrine due à un spasme coronaire, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène myocardique en dilatant à la fois les grandes et les petites artères coronaires et en inhibant les spasmes coronaires à des niveaux de médicaments qui causent peu d'effet inotrope négatif. Les augmentations résultantes du débit sanguin coronaire sont accompagnées d'une diminution de la pression artérielle systémique et d'une diminution de la résistance périphérique.

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

Hypertension: On croit que l'effet antihypertenseurs du diltiazem est principalement dû à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, avec une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs à la fois en décubitus dorsal et en position debout. La fréquence cardiaque au repos est généralement légèrement réduite. Pendant l'exercice dynamique, les augmentations de pression diastolique sont inhibées alors que la pression systolique maximale possible n'est généralement pas affectée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximal est réduite.

Des études effectuées à ce jour, principalement chez des patients ayant une fonction ventriculaire normale, ont montré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression diastolique ventriculaire gauche n'ont pas été affectés.

La thérapie chronique avec le diltiazem ne produit aucun changement, ou une diminution, dans les catécholamines plasmatiques circulantes. Cependant, aucune activité accrue 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, le diltiazem par voie intraveineuse, en doses de 20 mg de prolongation Ah temps de conduction et de noeud AV, fonctionnelle et efficace des périodes réfractaires d'environ 20%. L'administration orale chronique de Diltiazem à des doses allant jusqu'à 540 mg par jour a entraîné de petites augmentations de l'intervalle PR. Le second degré et le troisième degré AV Block ont été observés (voir MISES EN GARDE). Chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, le diltiazem prolonge significativement la longueur du cycle du sinus (jusqu'à 50% dans certains cas).

Pharmacocinétique

Le diltiazem est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et est soumis à un effet de premier passage important donnant une biodisponibilité absolue (par rapport au dosage intraveineux) d'environ 40%. Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50-200 ng/mL et la demi-vie d'élimination du plasma (phase bêta) après administration de médicaments simples ou multiples est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Des études de fixation du sérum humain in vitro ont révélé que 70 à 80% du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique étendu dans lequel seulement 2-4% du médicament semble inchangé dans l'urine et 6-7% apparaît comme métabolites. Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N-et la O-déméthylation (via le cytochrome P-450), la désacétylation (via le plasma et le estérases tissulaire), en plus de la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études in vitro ont démontré que le CYP 3A4 est la principale isoenzyme CYP impliquée dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, desacetyl Diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10-20% de la drogue mère et est de 25-50% aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronaire.

Le diltiazem est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentant l'exposition de la midazolam orale, un substrat sélectif du CYP3A4, par 3,8 fois. Dans une étude in vitro, le diltiazem était à la fois un substrat et un inhibiteur du transporteur de l'efflux, la p-glycoprotéine (p-gp). La co-administration du diltiazem avec le substrat de la sonde P-gp, la digoxine, a augmenté les concentrations plasmatiques et l'exposition de la digoxine d'environ 20% et de 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 diltiazem, 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 diltiazem en comprimés est administré à l'état d'équilibre chez des sujets sains. Une dose quotidienne de 240 mg (60 mg de QID) a donné des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées qu'une dose quotidienne de 120 mg (30 mg de qid) et une dose quotidienne de 360 mg (90 mg QID) avait des niveaux 1,7 fois supérieurs à la dose quotidienne de 240 mg.

Capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem: Le diltiazem contenu dans la capsule chlorhydrate de Diltiazem est absorbé à plus de 95 %. Une seule dose de 360 mg de la capsule entraîne des concentrations plasmatiques détectables dans les 2 heures et des concentrations plasmatiques maximales entre 10 et 14 heures. Lorsque le chlorhydrate de Diltiazem CD a été pris avec un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'a pas été affectée mais a été retardée. La dose-dumping ne se produit pas. La demi-vie apparente d'élimination après dosage simple ou multiple est de 5 à 8 heures. On a observé une pharmacocinétique non linéaire, comme celle observée avec les comprimés de chlorhydrate de Diltiazem. Quand la dose quotidienne de capsules Mar-Diltiazem CD passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, il y a une augmentation d'ASC de 1,6 fois.

Une étude qui a comparé les patients ayant une fonction hépatique normale à des patients atteints de cirrhose hépatique a noté une augmentation de la demi-vie et une augmentation de 69% de la

biodisponibilité chez les patients souffrant de déficience hépatique. Une étude à dose unique chez des patients souffrant d'une déficience sévère de la fonction rénale n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Biodisponibilité comparative

Étude de bioéquivalence en double aveugle, équilibrée, randomisée, deux traitements, deux doses, deux séquences, administration orale unique, étude de bioéquivalence des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem USP 300 mg (C) de marcan Pharmaceuticals Inc. Canada avec APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) capsules de livraison contrôlée une fois par jour 300 mg fabriqué par Apotex Inc., 150 signet Drive, Toronto (Ontario) M9L1T9 Canada en 48 sujets normaux, sains, adultes et humains mâle en état de jeûne.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<p style="text-align: center;">Nom de l'analyte: Diltiazem (1 x 300 mg) (PCLPL-034-17) À partir de données mesurées non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Essai*	Référence†	% Rapport des moyens géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC _T ‡ (ng*h/mL)	4485,94 4719,59 (30,06)	4761,66 4977,59 (32,48)	94,3	86,8- 102,5
AUC _I (ng*h/mL)	4540,42 4778,72 (30,37)	4817,30 5035,13 (32,44)	-	-
C _{max} (ng/mL)	176,94 183,03 (25,62)	185,95 192,76 (28,95)	95,2	89,1- 101,8
T _{max} § (h)	15,50 (3,00- 24,00)	15,00 (4,00- 24,00)		
T _½ € (h)	8,84 8,94 (15,61)	8,92 9,02 (15,26)		

* Capsule de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem USP 300 mg (C) de marcan Pharmaceuticals Inc. Canada

† APO-DILTIAZ CD (Capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg d'APOTEX INC., Toronto, M9L1T9 Canada

§ Expressed as the median (range)

Une étude de bioéquivalence en double aveugle, équilibrée, randomisée, deux traitements, deux périodes, deux séquences, une dose orale unique, un croisement bidirectionnel, une étude de bioéquivalence des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de Diltiazem USP 300 mg (C) de Marcan Pharmaceuticals Inc. Canada avec APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) capsules de livraison contrôlée une fois par jour 300 mg fabriqué par Apotex Inc., 150 signet Drive, Toronto (Ontario)

M9L1T9 Canada en 48 sujets normaux, sains, adultes et humains mâle dans des conditions où les patients n'étaient pas à jeun.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<p align="center"> <u>Nom de l'analyte: Diltiazem</u> (1 x 300 mg) (PCLPL-035-17) À partir de données mesurées non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) </p>				
PK Paramètre	Essai*	Référence†	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance #
AUC _T ‡ (ng*h/mL)	4171,08 4471,25 (38,19)	4188,07 4445,36 (34,76)	99,6	92,1 – 107,8
AUC _I (ng*h/mL)	4222,60 4521,40 (38,03)	4238,37 4495,09 (34,58)	99,6	92,2 – 107,7
C _{max} (ng/mL)	185,92 193,57 (30,86)	178,69 186,31 (30,33)	104,1	97,6 – 110,9
T _{max} § (h)	15,00 (5,00- 26,00)	16,00 (5,00- 26,02)		
T _½ (h)	8,07 8,18 (16,51)	8,03 8,12 (14,83)		

* Capsule de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem USP 300 mg (C) de Marcan Pharmaceuticals Inc. Canada

† APO-DILTIAZ CD (capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg d'APOTEX INC., Toronto, M9L1T9 Canada

§ Exprimée comme la médiane (fourchette)

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à double insu et à double insu, menées dans des conditions où les patients n'étaient pas à jeun, a été réalisée sur des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus auprès de 15 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une dose unique (1 x 300 mg capsule de livraison surveillée) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Apotex Inc.) et Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg en capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyens géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC _t (ng•h/mL)	2428 2787 (59)	2517 3001 (65)	96,4	83,6 – 111,1
AUC _x (ng•h/mL)	1874 2121 (56)	1722 1998 (59)	108,4	92,7 – 126,7
AUC _i (ng•h/mL)	2487 2856 (59)	2602 3097 (65)	95,6	83,2 – 109,8
C _{max} (ng/mL)	136 155 (53)	122 141 (58)	110,8	93,6 – 131,3
T _{max} § (h)	8,40 (49)	16,0 (50)		
t _½ § (h)	4,77 (28)	5,21 (28)		

* Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg Capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.)
† Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg de capsules de livraison contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.
§ Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.
Basé sur les moindres carrés signifié.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à double insu et à double insu, réalisée à jeun, a été réalisée chez des volontaires sains de sexe masculin. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après une dose orale unique (1 x 300 mg capsule de livraison contrôlée) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) De données mesurées moyenne géométrique Arithmetic Mean (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyens géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC _t (ng•h/mL)	2037 2133 (30)	2026 2192 (38)	100,5	87,9 – 114,8
AUC _x (ng•h/mL)	1616 1697 (31)	1530 1659 (40)	105,6	92,3 – 120,8

AUC _I (ng•h/mL)	2067 2158 (29)	2059 2226 (39)	101,1	88,1 – 116,0
C _{max} (ng/mL)	107 112 (29)	118 127 (39)	90,8	80,3 – 102,7
T _{max} [§] (h)	10,6 (57)	11,2 (52)		
t _½ [§] (h)	5,58 (21)	6,05 (22)		

* Apo–Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.)
† Cardizem CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Nordic laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.
§ Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.
Basé sur les moindres carrés signifie.

Une étude de biodisponibilité croisée à double dose, croisée et à deux voies, réalisée dans des conditions d'équilibre, a été réalisée sur des volontaires sains de sexe masculin. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'étendue de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après plusieurs doses orales (1 x 300 mg de capsules de livraison contrôlée administrées une fois par jour pendant 7 jours) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem[®] CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.)

Diltiazem (1 x 300 mg une fois par jour pendant 7 jours) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence [†]	Rapport des moyens géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance de 90% (%) [#]
AUC _T (ng•h/mL)	3121 3345 (38)	3100 3307 (36)	100,7	91,9 – 110,3
C _{max} (ng/mL)	206 220 (38)	200 214 (36)	102,7	92,8 – 113,8
C _{min} (ng/mL)	73,8 82,7 (47)	80,4 89,4 (46)	91,7	80,4 – 104,5
T _{max} [§] (h)	7,25 (40)	7,00 (65)		

* Apo–Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.)
† Cardizem[®] CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules de livraison contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.
§ Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.
Basé sur les moindres carrés signifie.

Une étude de biodisponibilité croisée à double dose, croisée et à deux voies, réalisée dans des conditions d'équilibre, a été réalisée sur des volontaires sains de sexe masculin. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après de multiples doses orales (1 x 120 mg capsules de livraison contrôlée administrées une fois par jour pendant 7 jours) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg Capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem[®] CD (le chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules de livraison contrôlée (Marion Merrell Dow (Canada) Inc.).

Diltiazem

(1 x 120 mg une fois par jour pendant 7 jours) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence [†]	Rapport des moyens géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance de 90% (%) [#]
AUC _T (ng•h/mL)	775 827 (34)	779 825 (33)	100	87,5 – 113,1
C _{max} (ng/mL)	55,0 58,3 (33)	55,8 58,4 (31)	99	85,4 – 113,8
C _{min} (ng/mL)	16,7 17,2 (50)	15,3 16,7 (42)	104	85,2 – 127,8
T _{max} [§] (h)	7,94 (42)	8,00 (62)		

* Apo–Diltiaz CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules de livraison contrôlée (Apotex Inc.)
[†]Cardizem[®]CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules de livraison contrôlée (Marion Merrell Dow (Canada) Inc.) ont été achetés au Canada.
[§] Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.
[#] Basé sur les moindres carrés signifie.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Angine

- MAR-DILTIAZEM CD est indiqué pour la gestion de l'angine chronique stable (angine associée à l'effort) sans preuve de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent pas tolérer ces agents.
- MAR-DILTIAZEM CD peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants dans des angines chroniques stables avec une fonction ventriculaire normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit, les patients doivent être surveillés de près (Voir MISES EN GARDE).
- Comme l'innocuité et l'efficacité des capsules MAR-DILTIAZEM CD dans la gestion de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été corroborées, il n'est pas recommandé d'utiliser cette formulation pour ces indications.

Hypertension

MAR-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. MAR-DILTIAZEM CD devrait normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement avec des diurétiques ou des bêta-bloquants a été inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

MAR-DILTIAZEM CD peut être essayé en tant qu'agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiqué, ou chez les patients souffrant de troubles médicaux dans lesquels ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

La sécurité de l'utilisation simultanée du chlorhydrate de Diltiazem CD avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de Diltiazem est contre-indiqué:

- Chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- Chez les patients avec bloc AV deuxième ou troisième degré;
- Chez les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou tout autre ingrédient non-médicinaux;
- Chez les patients souffrant d'hypotension (moins de 90 mm Hg systolique);
- Chez les patients atteints de bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute);
- Chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, qui ont laissé une insuffisance ventriculaire manifestée par la congestion pulmonaire;
- Chez les femmes enceintes et chez les femmes ayant un potentiel d'enfant. Des malformations fœtales et des effets nocifs sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à doses répétées, une incidence élevée de malformations de colonne vertébrale a été présente chez la progéniture de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de Diltiazem par voie orale. Mères allaitantes: voir PRÉCAUTIONS.

Chez la progéniture de souris recevant une dose orale unique de 50 ou 100 mg/kg au jour 12 de la gestation, l'incidence des fentes palatine et des extrémités mal formées était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsqu'elles recevaient le médicament au jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité fœtale significativement plus élevé était présent lorsque 200 et 400 mg/kg ont été administrés par voie orale les jours 9 à 14 de la gestation. Des études de dose unique par voie orale chez les rats ont entraîné une incidence significative de malformations squelettiques chez la progéniture du groupe recevant 400 mg/kg au jour 11. Chez les lapins, toutes les mères enceintes recevant 70 mg/kg par voie orale du jour 6-18 de la gestation ont avorté; à 35 mg/kg, une augmentation significative des malformations squelettiques a été enregistrée chez la progéniture (voir ÉTUDES DE REPRODUCTION).

- Avec utilisation concomitante de perfusion de dantrolène.
- Avec utilisation concomitante d'ivabradine

AVERTISSEMENTS

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires de noeud AV sans prolonger significativement le temps de rétablissement de noeud de sinus, excepté chez des patients avec le syndrome de sinus malade. Cet effet peut rarement entraîner des rythmes cardiaques anormalement lents (en particulier chez les patients atteints du syndrome du sinus malade) ou un bloc AV de deuxième ou troisième degré (6 sur 1208 patients ou 0,5%).

Le bloc AV du premier degré a été observé chez 5,8% des patients recevant du chlorhydrate de diltiazem CD (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'utilisation concomitante du diltiazem avec des agents connus pour influencer sur la conduction cardiaque (comme les bêta-bloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir précautions, interactions médicamenteuses).

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informés de tout traitement de diltiazem en cours. La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du coeur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs de canaux calciques (voir Interactions médicamenteuse).

Insuffisance cardiaque congestive

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif in vitro et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament ne doit être utilisé qu'avec prudence et sous une surveillance médicale attentive chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. (voir aussi CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation avec les bêta-bloquants

La combinaison de diltiazem et de bêta-bloquants garantit la prudence puisque chez certains patients des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV, la pression artérielle ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés. Une surveillance médicale rapprochée est recommandée.

En général, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une déficience de la fonction ventriculaire gauche pendant qu'ils reçoivent des bêta-bloquants. Toutefois, dans des cas exceptionnels où, de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est considérée comme essentielle, une telle utilisation devrait être instituée graduellement dans un milieu hospitalier.

Diltiazem ne donne aucune protection contre les dangers du retrait brutal de bêta-bloquant et ce retrait devrait être fait par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquant.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisances rénales aiguës ont été reportés chez des patients utilisant du diltiazem à une posologie thérapeutique. Les patients courant le plus de risques semblent avoir avec une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou bien une hypotension sévère.

Hypotension

Comme le diltiazem abaisse la résistance vasculaire périphérique, la diminution de la pression artérielle peut occasionnellement entraîner une hypotension symptomatique. Chez les patients souffrant d'angine ou d'arythmie utilisant des antihypertenseurs, l'effet d'hypotension supplémentaire du diltiazem devrait être pris en considération.

Patients atteints d'infarctus du myocarde

L'instauration d'un traitement par diltiazem à libération immédiate à la dose de 240 mg par jour 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde a été associée à une augmentation des événements cardiaques chez les patients atteints d'une congestion pulmonaire, mais sans avoir d'effet global sur la mortalité. Bien qu'on n'ait pas signalé d'étude sur l'administration de chlorhydrate de diltiazem dans l'infarctus aigu du myocarde, son utilisation peut avoir des effets analogues à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

Lésions hépatiques aiguës

Dans de rares cas, des élévations significatives de la phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT, SGPT et des symptômes compatibles avec des lésions hépatiques aiguës ont été observées. Ces réactions ont été réversibles à la suite de l'arrêt de la pharmacothérapie. Bien qu'une relation causale avec le diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité induite par un médicament est suspectée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme pour tout médicament administré pendant des périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

PRÉCAUTIONS

Événements dermatologiques

Les événements dermatologiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES) peuvent être transitoires et peuvent disparaître malgré l'utilisation continue du diltiazem. Cependant, les éruptions cutanées progressant vers l'érythème polyforme et/ou la dermatite exfoliante ont également été rarement signalées. Si une réaction dermatologique persiste, le médicament doit être discontinué.

Fonction hépatique ou rénale altérée

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de déficiences rénales ou hépatiques. Étant donné que le diltiazem est largement métabolisé par le foie et excrété par les reins et la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction rénale ou hépatique est recommandée et la titration posologique prudente est recommandée chez les patients souffrant d'une déficience

hépatique ou fonction rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Système gastrointestinal

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

Système nerveux

Les bloqueurs de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant de la dépression (voir Interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES)

Système respiratoire

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

Mères allaitantes

On a signalé que le diltiazem était excrété dans le lait maternel. Un rapport avec le diltiazem oral suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des niveaux sériques. Comme la sécurité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, elle ne devrait pas être administrée aux mères allaitantes.

Patients atteints de diabète

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

Utilisation pédiatrique

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

Utilisation chez les personnes âgées

L'administration du diltiazem à des patients âgés (plus ou égale à 65 ans) exige une prudence. L'incidence des réactions indésirables est d'environ 13% plus élevée dans ce groupe. Les effets indésirables qui se produisent plus fréquemment comprennent: œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Par conséquent, un soin particulier dans le titrage est conseillé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

En raison de la possibilité d'effets additifs, la prudence et la titration soigneuse sont justifiées chez les patients recevant le chlorhydrate de Diltiazem CD en même temps que d'autres agents connus pour influencer sur la contractilité cardiaque et/ou la conduction.

Système cytochrome P450

Comme pour tous les médicaments, des soins doivent être exercés lors du traitement des patients avec

de multiples médicaments. Le diltiazem subit une biotransformation principalement par le CYP3A4 isoenzyme du système du cytochrome P450 et est un substrat de la p-glycoprotéine (p-gp). On a également démontré que le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et du P-gp.

La co-administration du diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une altération de la biodisponibilité du diltiazem ou de ces médicaments. Les dosages de médicaments métabolisés de la même façon, en particulier ceux de faible rapport thérapeutique, et en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement lors du démarrage ou de l'arrêt de l'administration concomitante de Diltiazem afin de maintenir l'optimum niveau sanguin thérapeutique.

Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou médicaments antiplaquettes tels que le ticagrelor, Cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, Ticlopidine	T	↑ Saignement	En raison du risque accru de saignement dû à un effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire combinée à une vasodilatation ou à la prévention de la réponse vasoconstrictive normale au saignement, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique ou des médicaments antiplaquettes tels que le ticagrelor, le Cilostazol et le clopidogrel avec le diltiazem doivent être pris avec prudence. En outre, une interaction médicamenteuse est également plausible avec dipyridamole et Ticlopidine. L'ajustement de la posologie et la surveillance de la sécurité peuvent être nécessaires lorsque la coadministration ne peut pas être évitée.
Alpha-antagonistes	T	↑ Antihypertenseurs	Un traitement concomitant avec des antagonistes α peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem avec un α -antagoniste ne doit être envisagée qu'avec la surveillance stricte de la pression artérielle.
Amiodarone, digoxine	CT	↑ Bradycardie	Des anomalies graves du système de conduction, y compris un bloc cardiaque de divers degrés, l'arrêt des sinus et un état de faible débit cardiaque de gravité menaçant la vie ont été signalés à la suite de l'utilisation concomitante du diltiazem et de l'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir des effets additifs sur la conduction cardiaque et la contractilité. Risque accru de bradycardie. est vu avec de l'amiodarone. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'ils sont combinés avec le diltiazem, en

			particulier chez les sujets âgés et lorsque des doses élevées sont utilisées.
Anesthésiques	T	↑dépression de contractilité cardiaque, conductivité et automaticité	La diminution de la contractilité, de la conductivité et de l'automaticité cardiaques, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, peuvent être ralenties par les inhibiteurs calciques. En cas d'utilisation concomitante, les anesthésiques et les bloqueurs de canaux calciques doivent être titrés avec soin.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	CT	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination de triazolam et de midazolam. Des soins spéciaux (surveillance médicale rapprochée et/ou ajustement de la dose) doivent être pris lors de la prescription des benzodiazépines à action courte métabolisées par le CYP3A4 chez les patients utilisant le diltiazem.
Bêta-bloquants	T, CT	Effet arythmique ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de Diltiazem avec des médicaments bloquant le bêta-adrénergique justifie la prudence en raison des perturbations rythmiques, et nécessite une surveillance médicale rapprochée et un contrôle ECG, en particulier au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet sur la fréquence cardiaque, sur la conduction sino-auriculaire et AV ou sur la pression artérielle (p. ex. bradycardie prononcée, arrêt des sinus et insuffisance cardiaque) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Des ajustements de dosage appropriés peuvent être nécessaires. Une étude menée sur cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmentait la biodisponibilité du propranolol de 50%. Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêta-bloquants (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Carbamazépine	CT	↑ niveau sérique de la carbamazépine	L'administration concomitante de Diltiazem avec la carbamazépine a été signalée pour donner lieu à des taux sériques élevés de carbamazépine (augmentation de 40% à 72%), ce qui a entraîné une toxicité dans certains cas. Les patients qui reçoivent ces médicaments simultanément doivent être surveillés pour une interaction médicamenteuse potentielle et l'ajustement de la dose de la carbamazépine et/ou du diltiazem peut être nécessaire.

Agents anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	CT	↑ exposition au diltiazem	Une étude menée auprès de six volontaires sains a montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem (58%) et des ASC de surface sous la courbe (53%) après un cours de 1 semaine de cimétidine à 1200 mg par jour et une dose unique de Diltiazem oral 60 mg. Ranitidine produite augmentations plus petites et non significatives. Les patients qui reçoivent actuellement un traitement de Diltiazem doivent être surveillés attentivement pour un changement d'effet pharmacologique lors du déclenchement et de l'abandon du traitement par cimétidine. Un ajustement de la dose de Diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes méthylprednisolone	T	↑ P-gp concentration plasmatique	Inhibition du métabolisme méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, les patients doivent être surveillés lors de l'initiation du traitement méthylprednisolone et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	CT	↓ concentration de cyclosporine dans une population spécifique	L'administration concomitante du diltiazem et de la cyclosporine a entraîné une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée au cours d'études impliquant des patients greffés rénaux et cardiaques. Chez les greffés rénaux et cardiaques, une réduction de la dose de cyclosporine variant de 15% à 48% était nécessaire pour maintenir des concentrations de cyclosporine semblables à celles observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces agents doivent être administrés simultanément, les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées, surtout lorsque le traitement par le diltiazem est initié, ajusté ou abandonné. Le titrage à la baisse de la dose de cyclosporine peut être nécessaire. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (infusion)	CT	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	La fibrillation ventriculaire létale est régulièrement observée chez les animaux lorsque le vérapamil et le dantrolène intraveineux sont administrés en concomitance. La combinaison de l'antagoniste du canal calcique et de la dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS)

Digitalis	CT	↑ niveau sérique de digoxine	Les glycosides de diltiazem et de Digitalis peuvent avoir un effet additif dans la prolongation de la conduction av. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante du diltiazem et de la digoxine a entraîné une augmentation des niveaux de digoxine sérique avec prolongement de la conduction AV. Cette augmentation peut résulter d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Les patients qui ont un traitement concomitant, en particulier ceux qui ont une déficience rénale, doivent être surveillés attentivement. La dose de digoxine peut nécessiter un ajustement à la baisse.
Inducteurs de CYP3A4 (p. ex. avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	T	↓ concentration plasmatique de Diltiazem	Le diltiazem doit être utilisé avec prudence en même temps que les inducteurs du CYP3A4 et l'ajustement de la dose peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Lithium	T	↑ Neurotoxicité au lithium	Risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarrhythmique	Comme le diltiazem possède des propriétés antiarythmiques, sa prescription concomitante avec d'autres agents antiarythmiques n'est pas recommandée (risque additif d'augmentation des effets indésirables cardiaques). Cette combinaison ne doit être utilisée que sous une surveillance clinique et ECG rapprochée
Phénytoïn	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne, dans certains cas, de deux à trois fois, comme indiqué dans les rapports de cas spontanés. Les signes et les symptômes de la toxicité de la phénytoïne incluent nystagmus, ataxie, dysarthrie, tremblements, hyperréflexie, somnolence, somnolence, léthargie, troubles de la parole, vision floue, nausées et vomissements. Il faut faire preuve de prudence lorsque le diltiazem et la phénytoïne sont coadministrés. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicin	CT	↓ concentration plasmatique de Diltiazem	L'administration du diltiazem avec la rifampicine a réduit sensiblement les concentrations de Diltiazem plasmatique et l'effet thérapeutique du diltiazem. Les patients doivent être surveillés avec soin lors du déclenchement ou de l'abandon de la thérapie par la rifampicine.

Nitrates d'action courts et longs	T	↑ Effet vasodilatateurs	Des effets d'hypotension et des évanouissements accrus (effets vasodilatateurs additives) sont observés lorsque les nitrates sont coadministrés avec des inhibiteurs de canaux calciques. Chez les patients traités par des antagonistes calciques, la prescription de dérivés de nitrates ne doit être effectuée que graduellement à des doses croissantes dues à des effets d'hypotension accrus.
Statines (lovastatine, Pravastatin)	CT	↑ lovastatine exposition sans effet sur Pravastatin.	Dans une étude à dix sujets, la coadministration du diltiazem avec le lovastatine a entraîné une augmentation de 3-4 fois de l'ASC moyenne lovastatine et de la Cmax par rapport à la lovastatine seule; aucun changement dans l'ASC pravastatin et la Cmax n'a été observé durant la coadministration du diltiazem. Les concentrations plasmatiques de diltiazem n'ont pas été affectées de façon significative par lovastatine ou Pravastatin.
De puissants inhibiteurs de CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ Concentration plasmatique de Diltiazem	Strong CYP3A4 inhibitors may significantly increase the plasma concentrations of diltiazem. Diltiazem should therefore be used with caution together with these agents and monitoring of therapy is required. Appropriate dosage adjustment of diltiazem may be necessary.
Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ivabradine) (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, PHARMACOLOGIE CLINIQUE)		L'utilisation concomitante d'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet abaissant supplémentaire de la fréquence cardiaque du diltiazem sur l'ivabradine	Évitez l'utilisation concomitante de Inhibiteurs du CYP3A4 lors de l'utilisation d'ivabradine. Des exemples d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 comprennent le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse. Les effets additifs sont causés par les interactions PK et PD entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances abaissant la fréquence cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) par inhibition du CYP 3A4. Cela pourrait entraîner une réduction exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir CONTRE-INDICATIONS).
Théophylline	T	↑ antihypertenseur	Augmentation des effets antihypertenseurs.
Agent de contraste de rayon X	T	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ trouble de conduction cardiaque	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux d'un milieu de contraste de rayons X, comme l'hypotension, la bradycardie et les troubles de conduction cardiaque, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une attention particulière est exigée chez les patients recevant concomitamment le

			diltiazem et les médias de contraste de rayon X.
--	--	--	--

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

Antagonistes calciques (vérapamil, nifédipine): Une expérience clinique limitée suggère que, dans certaines conditions sévères ne répondant pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'utilisation du diltiazem en conjonction avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut être bénéfique.

Interactions entre les médicaments et les aliments

Alcohol:

L'alcool peut présenter des effets d'hypotension. La coadministration avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la pression artérielle et la Orthostasis. Les patients doivent être informés que l'alcool peut potentialiser les effets de l'hypotension du diltiazem, en particulier pendant l'initiation du traitement et après une augmentation de dosage. Il faut faire preuve de prudence en sortant d'une position assise ou couchée, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des étourdissements, des syncopes, des Orthostasis ou des tachycardies.

Jus de pamplemousse:

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

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse devraient être surveillés pour les effets indésirables accrus du diltiazem tels que les maux de tête, les battements de coeur irréguliers, l'œdème, le gain de poids inexplicé et les douleurs thoraciques. Le jus de pamplemousse et de pamplemousse devrait être évité si une interaction est suspectée.

Multivitamines avec minéraux:

Les produits contenant du calcium peuvent diminuer l'efficacité des inhibiteurs calciques en saturant les canaux calciques avec le calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour gérer la toxicité aiguë du vérapamil sévère. La surveillance de l'efficacité de la thérapie de bloqueur de canal calcique est conseillée lors de la coadministration avec les produits calciques.

Interactions médicament-herbe

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

Interactions médicament-laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

(Voir aussi le PROFIL D'INNOCUITÉ GLOBALE CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM)

Angine

La sécurité du chlorhydrate de diltiazem CD, administrée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour, a été évaluée chez 365 patients atteints d'angine chronique stable traités dans des essais cliniques contrôlés et ouverts. Les effets indésirables ont été signalés chez 21,1% des patients, et l'abandon de 2,2% des patients a été nécessaire.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les: bloc AV du premier degré (5,8%), étourdissements (3,0%), maux de tête (3,0%), asthénie (2,7%), bradycardie (2,5%) et angine de poitrine (1,6%).

Le pourcentage suivant d'effets indésirables, divisé par le système, a été rapporté:

Cardiovasculaire: Bloc AV de premier degré (5,8%), bradycardie (2,5%), angine de poitrine (1,6%), œdème périphérique (1,4%), palpitations (1,1%) et extrasystoles ventriculaire (0,8%).

Système nerveux central: Étourdissements (3,0%), maux de tête (3,0%), asthénie (2,7%), insomnie (1,1%), nervosité (0,8%).

Dermatologiques: Éruption cutanée (0,8%). Gastro-intestinal: nausée (1,4%), diarrhée (0,5%).

Autres: Amblyopie (0,5%).

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits avec une incidence de moins de 0,5% dans les essais cliniques: bloc de branchement de faisceau, tachycardie ventriculaire, anomalie d'ECG, supraventriculaire extrasystoles, douleurs thoraciques, syncope, hypotension posturale, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, trouble gastro-intestinal, épistaxis, rigidité nuque, courbatures.

Hypertension

Une évaluation de la sécurité a été effectuée dans des études contrôlées chez 378 patients hypertendus traités avec des doses de Diltiazem hydrochlorid CD at jusqu'à 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été signalés chez 30,7% des patients et ont exigé l'arrêt du traitement dans 2,1%.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (8,7%), l'œdème (4,0%), la bradycardie (3,7%), les étourdissements (3,4%), l'anomalie de l'ECG (2,9%), le asthénie (2,6%) et le bloc AV du premier degré (2,1%).

Le pourcentage suivant d'effets indésirables, divisé par le système, a été rapporté:

Troubles du sang et du système lymphatique: Leucopénie (1,1%)

Cardiovasculaire: Œdème périphérique (4,0%), bradycardie (3,7%), anomalies de l'ECG (2,9%), bloc AV de premier degré (2,1%), arythmie (1,6%), vasodilatation (rinçage) (1,6%), bloc de dérivation de faisceau (0,8%), cardiomégalie (0,5%), hypotension (0,5%).

Gastro-intestinaux: Constipation (1,3%), dyspepsie (1,3%), diarrhée (0,6%).

Enquêtes: ALT augmentation (0,8%)

Système nerveux et troubles psychiatriques: Maux de tête (8,7%), étourdissements (3,4%), asthénie (2,6%), somnolence (1,3%), nervosité (1,1%).

Troubles rénaux et urinaires: nycturie (0,5%).

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits avec une incidence de moins de 0,5% dans les essais cliniques: Murmure systolique, supraventriculaire extrasystoles, migraine, tachycardie, appétit accru, augmentation de poids, albuminurie, hyperbilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertige, nausée, prurit, éruption cutanée, augmentation de la transpiration, polyurie, amblyopie, acouphènes et élévations de la créatine kinase, de la phosphatase alcaline et de l'AST.

PROFIL DE SÉCURITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM

Dans les essais cliniques du chlorhydrate de Diltiazem impliquant plus de 3300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (4,6%), les oedèmes (4,6%), les étourdissements (3,5%), les asthénie (2,7%), les blocs AV de premier degré (2,4%), la bradycardie (1,7%), le rinçage (1,5%), les nausées (1,4%), cutanée (1,2%) et la dyspepsie (1,0%).

Les événements suivants ont été signalés avec une fréquence de moins de 1,0%.

Cardiovasculaire: Angine, arythmie, bloc de branchement de faisceau, tachycardie, extrasystoles ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, syncopes, palpitations, bloc AV (deuxième ou troisième degré), hypotension, anomalies d'ECG.

Dermatologiques: Pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires: Amblyopie, irritation des yeux.

Troubles gastro-intestinaux: Anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissements, augmentation de poids, soif, constipation.

Troubles généraux et conditions du site d'administration: Malaise (rapporté comme réaction indésirable commune), douleur ostéo.

Enquêtes: Élévations d'AST, d'ALT, de LDH et de phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE), augmentation de la CPK.

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

Système nerveux et troubles psychiatriques: Amnésie, dépression, anomalie de la démarche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changement de personnalité, acouphènes, tremblements, rêves anormaux, insomnie

Troubles rénaux et urinaires: Nycturie, polyurie.

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

Troubles du dysfonctionnement sexuel et désordres de l'identité sexuelle: Impuissance, difficultés sexuelles.

Troubles vasculaires: Hypotension orthostatique

Surveillance post-commercialisation:

Les effets indésirables signalés après la mise en marché proviennent de signalements spontanés, ainsi, la fréquence de ces effets indésirables est inconnue.

Désordres du sang et du système lymphatique: Thrombocytopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, leucopénie

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

Désordres cardiaques: Bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole)

Désordres respiratoires, thoracique et médiastinal: bronchospasms (incluant une aggravation de l'asthme)

Désordres gastro-intestinaux: hyperplasie gingivale

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

Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés: photosensibilité, (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposée au soleil), oedème de Quincke, érythème multiforme (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (Voir PRÉCAUTIONS), pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

Désordres vasculaires: on a signalé un certain nombre de cas bien documentés d'éruptions cutanées généralisées, certaines étant qualifiées de vascularite leucocytoclasique

Désordres hépatobiliaires: hépatite

Désordres rénaux : insuffisance rénale aiguë

Désordres du système reproducteur ou des seins: gynécomastie

Désordre des yeux : décollement de la rétine, rétinopathie

Désordre du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs: myopathie

On a signalé des cas isolés d'angio-oedème, qui peut être accompagné de difficultés respiratoires.

En outre, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés, tout en étant difficiles à distinguer du tableau clinique naturel de la maladie chez ces patients. Cependant, on n'a pas encore établi une relation de cause à effet entre ces événements et le traitement par diltiazem.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On a signalé des surdosages de Diltiazem dans des quantités variant de < 1 g à 18 g. Dans les cas où le résultat est fatal, la majorité de ces personnes ont ingéré plusieurs drogues.

Les événements observés à la suite d'une surdose de Diltiazem incluaient une bradycardie du sinus avec ou sans dissociation isorythmique, une hypotension prononcée pouvant conduire à Collpase, insuffisance rénale aiguë, un arrêt des sinus, un bloc cardiaque, une perturbation de la conduction auriculoventriculaire, un arrêt cardiaque, et une insuffisance cardiaque.

L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour inverser les effets pharmacologiques de la surdose de Diltiazem a été inconsistante. Dans quelques cas signalés, une surdose avec des inhibiteurs calciques associés à l'hypotension et à la bradycardie, qui était initialement réfractaire à l'atropine, est devenue plus réactive à l'atropine après que les patients ont reçu du calcium intraveineux. Dans certains cas, du calcium intraveineux a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 5 minutes, et répété toutes les 10 à 20 minutes si nécessaire. Le gluconate de calcium a également été administré en perfusion continue à raison de 2 g par heure pendant 10 heures. Il peut être nécessaire d'infuser du calcium pendant 24 heures ou plus. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réaction exagérée, des mesures de soutien appropriées devraient être employées en plus du lavage gastrique. Des données limitées suggèrent que la plasmaphérèse ou la hémoperfusion du charbon peuvent accélérer l'élimination du diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être prises en considération:

Bradycardie

Administrer l'atropine. S'il n'y a pas de réponse au blocus vague, administrez l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV de haut degré

Traiter comme pour la bradycardie ci-dessus. Le bloc AV fixe à haut degré doit être traité avec une stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

Administrer les fluides et les vasopresseurs (p. ex. dopamine ou noradrénaline).

Le traitement et le dosage réels doivent dépendre de la sévérité de la situation clinique.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine

Les dosages pour le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustés aux besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Les patients individuels peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Si nécessaire, le titrage doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours. Les patients contrôlés sur le diltiazem seul ou en combinaison avec d'autres médicaments peuvent être commutés en toute sécurité aux capsules de MAR-DILTIAZEM CD à la dose quotidienne équivalente la plus proche. La titration subséquente à des doses plus élevées ou plus basses peut être nécessaire et doit être amorcée comme justifiée sur le plan clinique.

Il ya une expérience limitée avec des doses supérieures à 360 mg, cependant, l'incidence des effets indésirables augmente à mesure que la dose augmente avec le premier degré AV bloc, vertiges, et la bradycardie des sinus portant la plus forte relation à la dose. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

Hypertension

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de la réactivité aux capsules de MAR-DILTIAZEM CD. Lorsqu'ils sont utilisés comme monothérapie, les doses de départ habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseurs maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être programmés en conséquence. La gamme posologique habituelle étudiée dans les essais cliniques était de 240 à 360 mg une fois par jour.

Une dose quotidienne maximale de 360 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

La posologie de MAR-DILTIAZEM CD ou d'antihypertenseurs concomitants peut nécessiter un ajustement lors de l'ajout de l'un à l'autre. Voir des AVERTISSEMENTS et des PRÉCAUTIONS concernant l'utilisation avec des bêtabloquants.

Utilisation chez les personnes âgées

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

être exigée dans ce groupe d'âge (voir PRÉCAUTIONS).

Il y a peu de données disponibles concernant les exigences posologiques chez les patients souffrant de déficiences rénales ou hépatiques. Si le diltiazem doit être utilisé chez ces patients, le dosage doit être soigneusement et progressivement ajusté en fonction de la tolérance du patient et de la réponse (voir PRÉCAUTIONS).

Les capsules MAR-DILTIAZEM CD ne doivent pas être mâchées ou écrasées.

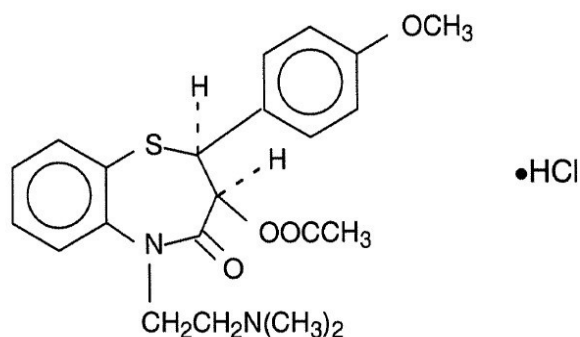
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun : chlorhydrate de Diltiazem

Nom chimique : Le 1,5-benzothiazepin-4 (5H)-one,3-(acétyloxy)-5-[2- (diméthylamino) éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-, monohydrochloride, (+)-cis

Structure chimique



Formule empirique: C₂₂H₂₆N₂O₄S. HCl

Poids moléculaire: 450,98 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Description:

Poudre cristalline blanche inodore ou petits cristaux

Solubilité

Librement soluble dans le chloroforme, l'acide formique, dans le méthanol et dans l'eau, modérément soluble dans l'éthanol déshydraté, insoluble dans l'éther.

Composition

MAR-DILTIAZEM CD: En plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux dispersion de copolymère d' amino méthacrylate, hypromellose, cellulose d'éthyle, le citrate de triéthyle de talc, le citrate acétyl tributylque, le polysorbate 80, le stéarate de magnésium et sphères de sucre. La capsule contient les ingrédients non médicinaux gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu #1, sulfate laurique de sodium et oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg). L'encre d'impression contient de la gomme laque, du propylène glycol, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde de potassium.

Recommandations de stockage

Entreposer à 15 ° c à 30 ° c. Protéger de l'humidité. Garder hors de la vue et la portée des enfants.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

MAR-DILTIAZEM CD 120 mg sont blancs à des pellets blancs remplis dans la taille 2 capsule de gélatine dure ayant opaque bleu turquoise de couleur noire et opaque bleu turquoise corps coloré imprimé avec HP 446 sur le capuchon et sur le corps avec de l'encre noire. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 30 et 90 de comptage.

MAR-DILTIAZEM CD 180 mg sont blancs à des pellets blancs remplis dans la taille 1 capsule de gélatine dure ayant le chapeau coloré bleu opaque et le corps coloré bleu turquoise clair opaque avec le HP 447 sur le chapeau et sur le corps avec l'encre noire. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 30 et 90 de comptage

MAR-DILTIAZEM CD 240 mg sont blancs à des pellets blancs remplis dans la taille 0 capsule de gélatine dure ayant le capuchon coloré bleu opaque et le corps coloré bleu opaque imprimé avec le HP 448 sur le chapeau et sur le corps avec l'encre noire. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 30 et 90 de comptage.

MAR-DILTIAZEM CD 300 mg sont blancs à des pellets blancs remplis de la taille 0E1 capsule de gélatine dure ayant le capuchon bleu opaque et opaque corps de couleur gris clair imprimé avec HP 449 sur le capuchon et sur le corps avec de l'encre noire. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 30 et 90 de comptage.

PHARMACOLOGIE

Observations In Vitro

Les premiers travaux expérimentaux ont révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronaire et périphérique. Les travaux subséquents ont démontré que l'effet relaxant du muscle lisse du diltiazem, ainsi que l'effet inotrope négatif, résultaient de la capacité du médicament à bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant la conduction lente du canal calcique. Dans une étude de bain musculaire avec des segments d'artère coronaire humaine isolés obtenus au moment de la transplantation cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés par le potassium.

Des études menées dans divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}M$) le diltiazem a provoqué une réduction de la force contractile du muscle papillaire de cobaye sans effet démontrable sur le potentiel d'action. Toutefois, à des concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}M$) On a observé une diminution de la tension contractile et un abaissement du dp/dt maximum.

Des études effectuées dans des coeurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem ($10^{-6}M$) diminue la contractilité sans affecter la durée potentielle de l'action ou le potentiel membranaire de repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de Diltiazem requise pour produire une relaxation musculaire lisse et une vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations In Vivo

Pharmacodynamie

Des expériences dans les modèles à poitrine ouverte et à thorax fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et réduit la résistance vasculaire coronaire. Le diltiazem intraveineux (100 µg/kg) a augmenté le débit sanguin coronaire de 90%, avec un effet prédominant sur les grandes artères coronaires et les collatéraux. L'augmentation du débit sanguin coronaire a également été montrée à la suite de l'administration de Diltiazem dans les régions épicaudique et subendocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. Il y a également eu une diminution liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du volume vasculaire cérébral et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été observé dans les déterminants de la fonction LV, comme LVEDP ou LV dp/dt. La réduction de la pression artérielle qui est observée avec le diltiazem est due à un effet vasodilatatrice direct sur les vaisseaux sanguins et n'est pas médiée par un blocage du récepteur alpha sympathique, une stimulation du récepteur bêta ou un blocage ganglionnaire. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses des presseurs induits par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

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

Pharmacocinétique

L'effet du diltiazem sur la pharmacocinétique de la phénytoïne a été étudié chez des rats. Les animaux ont reçu 20 mg/kg de phénytoïne par voie i.p. seule ou de la phénytoïne avec 5 mg/kg i.p. diltiazem et les échantillons plasmatiques ont été recueillis à différents intervalles de temps. L'étude a montré que le diltiazem significativement ($p < 0,05$) augmentait la phénytoïne l'ASC (4 fois), la C_{max} (2 fois) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$: de 1,1 h à 2,0 h) chez le rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Les effets toxiques apparaissent rapidement et la toxicité inclut la réduction de l'activité spontanée, la ptosis, la horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte de réflexe de redroite. L'autopsie brute des animaux décédés ainsi que les survivants n'a 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. L'ataxie, la désorientation, l'activité diminuée, la diurèse et la mydriase ont été notées à 25 mg/kg. De plus, des sédatifs lourds et des vomissements ont été observés à 50 mg/kg. À 100 mg/kg, des convulsions se sont produites et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes ont été la diminution de l'activité, la respiration accrue, la salivation et la opisthotonos. L'un des deux lapins est mort à 300 mg/kg et les deux lapins du groupe de 400 mg/kg sont morts.

Toxicité subaiguë

Chez les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de Diltiazem ont été administrées

pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie des animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a été augmenté. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence liée aux médicaments des cellules hépatiques et rénales dans le groupe de dose le plus élevé.

Lorsque le médicament a été administré à des rats intrapéritonéale à 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, on a observé une dégénérescence hépatique et des cellules rénales. La dégénérescence hyaloid maculaire du coeur a également été observée chez 50% des rats dans cette étude.

Des études subaiguës de trente jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence hépatique et rénale lorsque le diltiazem a été administré à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur 5 recevant 50 mg/kg/jour par voie orale, sont morts.

Toxicité chronique/cancérogénicité

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

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 terminé à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles ont augmenté leur gain de poids à 100 et à 200 mg/kg; la consommation alimentaire a été augmentée chez les deux sexes à ces niveaux de dose. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes, avec 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique dépendante de la dose chez des rats traités avec des doses de 100 et 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. À 24 mois, il y avait des résultats similaires chez les animaux témoins et traités. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de tumeurs néoplasiques ou d'autres lésions toxiques chez les rats traités au Diltiazem.

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

Mutagénicité

Aucun changement mutagène n'a été observé dans l'essai de recombinaison et deux essais de mutagénicité inverse d'Ames.

Études de Reproduction Résultats chez la souris

Voie	Doses (mg/kg)	Temps de administration pendant la gestation	Les résultats de la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jour 7 au jour 12	Incidence élevée de malformations de colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg ont été administrés.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours 7 à 14	La fente palatine et la malformation des extrémités ou du tronc ont été significativement plus élevées

			<p>lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés au jour 12.</p> <p>Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés au jour 9.</p>
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6.3, 12.5, 25	Jour 7 au jour 12	<p>La mortalité fœtale a fortement augmenté lorsque 12,5 mg/kg ou plus ont été administrés.</p> <p>Aucun effet tératogène n'a été démontré.</p>
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	<p>Brachydactylie et hématome dans les extrémités lorsque 50 mg/kg ont été administrés au jour 13.</p> <p>Des malformations de colonne vertébrale du niveau thoracique à coccygiennes et des malformations des nervures ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus a été administrée au jour 9.</p>

Résultats chez le rat

Voie	Doses (mg/kg)	Temps de administration pendant la gestation	Les résultats de la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jour 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux de mortalité fœtale élevé lorsque 200 & 400 mg/kg ont été administrés.
Orale	10, 30, 100	Jour 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Sur un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques impliquant des vertèbres et des sternèbres lorsque 400 mg/kg ont été administrés au jour 11. Un oedème général, une queue courte ou absente a été observé lorsque 600 mg/kg ont été administrés au jour 12.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jour 9 à 14	Brachydactylie et un hématome dans la patte et la queue avant et un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lorsque 80 mg/kg a été administré.
Intrapéritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales

Intrapéritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et des difformités de la queue et taux élevé de mortalité foetale.
Intrapéritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité foetale a augmenté le jour 11 a atteint 100% au jour 12 et a diminué par la suite. Les difformités des membres et des queues ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés aux jours 13 et 14. Les déformations de la colonne vertébrale ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés au jour 11.
	Dose unique de 40	Un des jours 11 à 14	No teratogenic effect

Résultats en lapins

Voie	Doses (mg/kg)	Temps d'administration pendant la gestation	Les résultats de la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jour 6 à 18	Une augmentation significative des malformations squelettiques s'est produite lorsque 35 mg/kg ont été administrés. Tous les barrages gravides ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lorsque 70 mg/kg ont été administrés.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jour 7 à 16	La mortalité foetale a fortement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100% à 25 mg/kg. Des anomalies squelettiques et des malformations externes ont été induites lorsque 12,5 mg/kg ont été administrés. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de foetus survivants.

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, on a réduit le nombre d'accouplements positifs. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen pré-coital étaient comparables.

Dans les études péri-et post-natales, les rats ont reçu du diltiazem en doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 post-partum. Le diltiazem a été associé à une réduction du poids individuel précoce et du taux de survie des chiots. À 100 mg/kg/jour, la dystocie était évidente. Les malformations rétiniennes et de la langue étaient plus fréquentes chez les descendants des 30 et 100 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Anderson JL, et al: Effets comparatifs du diltiazem, du propranolol et du placebo sur les performances physiques à l'aide de la ventriculographie radionucléide chez des patients présentant une coronaropathie symptomatique: résultats d'une étude croisée randomisée en double aveugle. *Am Heart J* 1984;107(4):698-706.
2. André-Fouet X, et al. Diltiazem vs Propranolol: essai randomisé dans une angine instable. *Circulation* 1981; 64 IV-293.
3. Bourassa MG, et al. Écoulement hémodynamique et coronaire suivant l'administration de diltiazem chez des chiens et des humains anesthésiés. *Poitrine* 1980; 78 224- 230.
4. Cassagnes J, et al. Traitement du syndrome de menace par le diltiazem. *Thérapie* 1980; 35: 465-473.
5. Eimer, M and Carter, BL: Concentrations sériques de carbamazépine élevées après l'initiation du diltiazem. *Drug Intelligence et pharmacie clinique* 1987; 21:340-342.
6. Feldman RL, et al. Les réponses à court et à long terme au diltiazem chez les patients présentant une angine variant. *Am J. Cardiol* 1982; 49: 554-559.
7. Frishman WH, et al. Comparaison des Hydrochlorothiazid et du diltiazem à libération prolongée pour l'hypertension artérielle légère à modérée. *Am J Cardiol* 1987; 59 (6):615-623.
8. Hossack KF, et al. Effets divergents du diltiazem chez les patients souffrant d'angine d'effort. *Am J Cardiol* 1982; 49: 538-546.
9. Hossack KF, et al. Efficacité du diltiazem dans l'angine de l'effort: un essai multicentrique. *Am J Cardiol* 1982; 49: 567-572.
10. Hung J, et al: L'effet du diltiazem et du propranolol, seuls et en combinaison, sur la performance de l'exercice et la fonction ventriculaire gauche chez les patients présentant un effort angulaire stable: Une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo. *Circulation* 1983;68:560-567.
11. Ishikawa T, et al: La dissociation auriculoventriculaire et l'arrêt des sinus induits par le diltiazem oral. *N Engl J Med* 1983;309:1124-1125.
12. Marion Laboratories. Comprimés Cardizem et Cardizem SR (chlorhydrate de Diltiazem). Référence du Bureau du médecin. Barnhart ER (Publ.). Medical Economics Co. Inc., Oradell, NJ 1990; Edition 44: 1259-1262.
13. Jacobs MB: Diltiazem et akathisia. *Ann Int Med* 1983;99:794-795.

14. Josephson MA, et al: Les effets hémodynamiques et métaboliques du diltiazem pendant la stimulation du sinus coronaire avec une référence particulière à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. *Am J Cardiol* 1985;55:286-290.
15. Massie B, et al. Diltiazem et le propranolol dans l'hypertension essentielle légère à modérée comme monothérapie ou avec l'hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1987; 107: 150-157.
16. Moser, M et al: Effets comparatifs du diltiazem et de l'hydrochlorothiazide chez les noirs présentant une hypertension systémique. *Am J Cardiol* 1985;56(16):101H-104H.
17. Moss AJ, et al: L'effet du diltiazem sur la mortalité et le réinfarctus après l'infarctus du myocarde: le groupe de recherche sur le test multicentrique Diltiazem postinfarctus. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
18. Nicolas G, et al: Le traitement de l'angor instable par le diltiazem. À propos de 61 observations. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1981;30:289-292.
19. Pool PE, et al. Efficacité à long terme du diltiazem dans l'angine de poitrine stable chronique associée à l'athérosclérose: effet sur l'exercice de tapis roulant. *Am J Cardiol* 1982; 49: 573-577.
20. Pool PE, et al. Diltiazem comme monothérapie pour l'hypertension systémique: un essai multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo. *Am J Cardiol* 1986; 57: 212-217.
21. Rameis H, et al. L'interaction Diltiazem-Digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36: 183-189.
22. Reboud JP: Accidents au cours de l'association diltiazem bêta-bloquants. *Presse médicale* 1984;13:1396.
23. Schroeder JS, et al: Essai contrôlé multiclinique du diltiazem pour l'angine de Prinzmetal. *Am Med* 1982;72:227-232.
24. Schroeder JS, et al: Diltiazem pour le traitement à long terme des spasmes artériels coronaires. *Am J Cardiol* 1982;49:533-537.
25. Strauss WE, et al. Innocuité et efficacité du chlorhydrate de Diltiazem pour le traitement de l'angine de poitrine stable: rapport d'un essai clinique coopératif. *Am J Cardiol* 1982; 49: 560-566.
26. Sommaire des motifs d'approbation FDA-NDA-18602 (Cardizem).
27. Swartz SL: Réactions endocriniennes et vasculaires chez les patients hypertendus au traitement à long terme avec le diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(4):391-395.
28. Szlachcic J, et al: Diltiazem versus propranolol dans l'hypertension essentielle: les réponses de repos et d'exercice de la pression artérielle et les effets sur la capacité d'exercice. *Am J Cardiol* 1987;59:393-399.

29. Taeymans Y, et al. Une étude prospective randomisée du propranolol vs du diltiazem chez les patients souffrant d'angine instable. *Am J Cardiol* 1982; 49: 896. (résumé).
30. Tilmant PY et al: Effet néfaste du propranolol chez les patients atteints de spasmes artériels coronaires contrecarrés par combinaison avec le diltiazem. *Am J Cardiol*; 1983;52:230-233.
31. Valantine, H, et al: Confinement des coûts: coadministration du diltiazem avec la cyclosporine après la transplantation cardiaque. *J Heart Lung Transplantation* 1992; 11: 1-7.
32. Waters DD, et al. Test provocateur avec ergonovine pour évaluer l'efficacité du traitement par la nifédipine, le diltiazem et le vérapamil dans une angine variant. *Am J Cardiol* 1981; 48: 123-130.
33. Weir MR, et al. Diltiazem à libération prolongée par rapport à la monothérapie de l'Atenolol pour une hypertension systémique légère à modérée. *Am J Cardiol* 1987; 60: 361-411.
34. Winship, LC et al; L'effet de la ranitidine et de la cimétidine sur la pharmacocinétique de Diltiazem à dose unique. *Pharmacothérapie* 1985; 5: 16-19.
35. Zawada ET, et al: Conséquences métaboliques rénales de l'hypertenseur avec le diltiazem versus l'hydrochlorothiazide. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13(2):72-77.
36. Zelis RF, RR et al. La pharmacocinétique du diltiazem chez les hommes américains sains. *Am J Cardiol* 1982; 49: 529-532.
37. CARDIZEM[®] CD (chlorhydrate de Diltiazem) Capsules de livraison contrôlée une fois par jour, Numéro de contrôle # 212348, Monographie de produit, Valeant Canada LP.: Date de révision: 25 juin 2019.
38. ^{Pr}APO-DILTIAZ (Comprimés de chlorhydrate de Diltiazem USP), ^{Pr}APO- DILTIAZ SR (Libération soutenue du chlorhydrate de Diltiazem (Deux fois par jour) capsules), ^{Pr}APO-DILTIAZ CD (La livraison contrôlée par chlorhydrate de diltiazem (une fois par jour) capsules), Numéro de contrôle # 216824, Monographie de produit, Apotex Inc.: Date de révision: 07septembre 2018.

PARTIE III: INFORMATION DES CONSOMMATEURS

Pr MAR-DILTIAZEM CD

**Capsules de livraison contrôlée par chlorhydrate de Diltiazem USP (une fois par jour)
120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg**

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre MAR-DILTIAZEM CD et chaque fois que vous obtenez une recharge. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur MAR-DILTIAZEM CD. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre médecin, infirmière ou pharmacien et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de MAR-DILTIAZEM CD.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Ce que le médicament est utilisé pour:

MAR-DILTIAZEM CD est utilisé pour:

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

MAR-DILTIAZEM CD devrait normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement avec d'autres médicaments de réduction de la pression artérielle a été inefficace ou ont été associés à des effets secondaires inacceptables.

Ce qu'il fait:

MAR-DILTIAZEM CD appartient au groupe de médicaments appelés «inhibiteurs calciques» ou «antagonistes calciques».

MAR-DILTIAZEM CD détend les artères, diminuant ainsi la pression artérielle.

MAR-DILTIAZEM CD réduit la quantité d'oxygène dont votre muscle cardiaque a besoin. Cela aide à contrôler les douleurs thoraciques.

Lorsqu'il ne doit pas être utilisé:

N'utilisez pas le CD MAR-DILTIAZEM si:

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- Vous allaitez.
- Vous avez une allergie connue au diltiazem ou à l'un des ingrédients non médicinaux.
- Vous avez une pression artérielle très basse (< 90 mmHg systolique).
- Vous avez un battements de cœur lents (40 battements/minute ou moins)
- Vous avez des troubles du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque.
- Vous avez une insuffisance cardiaque sévère avec du liquide dans les poumons.
- Vous prenez un médicament appelé dantrolène utilisé pour les spasmes musculaires graves ou de la fièvre sévère.

- Vous utilisez ivabradine

Ce que l'ingrédient médicamenteux est:

Chlorhydrate de Diltiazem

Ce que sont les ingrédients non médicinaux:

Dispersion de copolymère d' amino méthacrylate, hypromellose, cellulose éthylique, talc, citrate de triéthyle, citrate d'acétyl tributylque, polysorbate 80, stéarate de magnésium et sphères de sucre. La capsule contient les ingrédients non médicinaux gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu #1, lauryl sulphate de sodium et oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg). L'encre d'impression contient de la gomme laque, du propylène glycol, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde de potassium.

Quelles formes posologiques il vient en:

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

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

AVANT d'utiliser MAR-DILTIAZEM CD, consultez votre médecin ou votre pharmacien si:

- Vous avez une très faible pression artérielle.
- Vous avez déjà eu une réaction mauvaise ou inhabituelle à tout médicament contenant Diltiazem dans le passé.
- Vous avez le coeur, le foie, ou la maladie rénale.
- Vous avez un taux élevé de glycémie ou de diabète.
- Vous avez 65 ans ou plus.
- Vous avez un historique d'insuffisance cardiaque, de nouveaux essoufflements, un rythme cardiaque faible ou un faire pression artérielle. Des cas d'insuffisance rénale chez des patients ayant ces conditions ont été reportés.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Dites à votre médecin, infirmière ou pharmacien à propos de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, vitamines, minéraux, suppléments naturels, ou des médicaments alternatifs.

Une surveillance supplémentaire de votre dose ou de votre état peut être nécessaire si vous prenez d'autres médicaments.

Les éléments suivants peuvent interagir avec le MAR-DILTIAZEM CD:

- Médicaments antifongiques dont le nom se termine en azole;
- Les médicaments utilisés pour contrôler le système immunitaire comme la cyclosporine;
 - Certains antibiotiques ne doivent pas être pris avec MAR-DILTIAZEM CD tel que l'érythromycine, la

rifampicine. Vérifiez avec votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr;

- Les somnifères tels que les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- Autres médicaments contre la pression artérielle: antagonistes alpha, bêta-bloquants;
- Médicaments pour le cœur: Amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil; ivabradine
- Anesthésiques;
- Lithium et imipramine utilisés pour certains types de maladie mentale;
- Médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins: nitrates à action courte et longue;
- Médicaments utilisés pour contrôler les crises:
 - carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne;
 - Warfarine utilisée comme anticoagulant;
 - Cholestérol abaissement des médicaments: statines;
 - Théophylline utilisé pour les problèmes respiratoires;
 - Terféndine ou Ranitidine utilisé pour les allergies;
- Les médicaments utilisés pour contrôler les ulcères d'estomac tels que la cimétidine augmenteront les effets de MAR-DILTIAZEM CD;
- Multivitamines avec minéraux (produits contenant du calcium);
- Médicaments pour traiter l'inflammation: corticostéroïdes, méthylprednisolone;
- Dantrolène utilisé pour les spasmes musculaires graves ou la fièvre sévère.
- L'acide acétylsalicylique (ASPIRINE) ou des médicaments antiplaquettes tels que le ticagrelor, Cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, Ticlopidine.
- Des agents de contraste de rayons X.

L'alcool peut causer une faible pression artérielle et des étourdissements lorsque vous allez de mentir ou assis à se lever. Cela peut se produire surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée. Prédites votre médecin si vous rencontrez des étourdissements, une légèreté, des évanouissements, une diminution de la pression artérielle ou une augmentation du rythme cardiaque.

Jus de pamplemousse lorsqu'il est consommé trop souvent tout en prenant MAR-DILTIAZEM CD peut causer des maux de tête, battement de coeur irrégulier, œdème (gonflement), le gain de poids inexplicée, et la douleur thoracique. Dites à votre médecin si cela vous arrive. Votre médecin peut recommander que le jus de pamplemousse soit évité si cela vous arrive.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne manquez pas de doses ou de prendre des doses supplémentaires, à moins que votre médecin vous dit. Si vous n'êtes pas clair au sujet des directions, demandez à

votre médecin ou à votre pharmacien.

Prenez le MAR-DILTIAZEM CD exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. MAR-DILTIAZEM CD est pris une fois par jour.

Le dosage devrait être individualisé.

Avaler les capsules entières. E PAS mâcher ou écraser

Capsules de MAR-DILTIAZEM CD.

Dose habituelle d'adulte:

Angine

Dose de départ: 120 mg à 180 mg une fois par jour. La dose peut être lente (plus de 7 à 14 jours) a augmenté jusqu'à 360 mg par jour. Suivez toujours les instructions de votre médecin.

Pression artérielle élevée

Doses de départ habituelles: 180 à 240 mg une fois par jour. 120 mg par jour peut être utilisé chez certains patients.

Dose maximale: 360 mg par jour.

Surdosage:

Si vous pensez avoir pris trop de CD MAR-DILTIAZEM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose manquée:

Si une dose de ce médicament a été manquée, il doit être pris dès que possible. Cependant, s'il est presque temps pour la prochaine dose, sautez la dose manquée et retournez à l'horaire régulier de dosage.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre:

- Maux de tête, vertiges, malaise;
- Nausées (envie de vomir);
- Rinçage (rougeur faciale) ou sensation anormalement tiède;
- Fatigue et faiblesse inhabituelles;
- Maux d'estomac.
- MAR-DILTIAZEM CD peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre médecin décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre la drogue et recherchez l'aide médicale immédiate
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
Commun	Basse pression artérielle : étourdissements, évanouissements, la tête légère peut se produire lorsque vous allez de mentir ou assis à debout		√	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		√	
	Œdème périphérique : gonflement des chevilles	√		
	Infection des voies respiratoires : pharyngite, rhinite		√	
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Peu fréquent	Dépression: humeur basse, manque d'intérêt pour les activités habituelles, changement de sommeil et d'appétit.	√		
	Le bloc cardiaque: Une maladie dans le système électrique du cœur causant des vertiges, des évanouissements et des battements de coeur irréguliers.			√
	Crise cardiaque: Essoufflement, douleurs thoraciques			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre la drogue et recherchez l'aide médicale immédiate
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
	Angine: Douleurs thoraciques		√	
	Insuffisance cardiaque: essoufflement, gonflement des jambes et intolérance d'exercice		√	
	Problèmes oculaires: vision diminuée, irritation, yeux rouges endoloris	√		
	Augmentation du taux de glycémie: miction fréquente, soif et faim	√		
Rare	Troubles hépatiques: jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Inconnu	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité): toute combinaison d'éruption cutanée irritante, rougeur, cloquage et peeling de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des passages nasaux ou des organes génitaux, accompagnés de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			√

Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de MAR-DILTIAZEM CD, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

Entreposer à 15° C à 30° C. **Protéger de l'humidité.**
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Rapport des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) Pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; Ou
- Appeler sans frais à 1-866-234-2345.

NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Si vous souhaitez plus d'informations sur MAR-DILTIAZEM-CD:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend cette information sur les médicaments du patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>): Site web de Marcan Pharmaceuticals Inc. www.marcanpharma.com, ou en composant le 1-855-627-2261.

La brochure a été préparée par Marcan Pharmaceuticals Inc. Suit # 112 - 2 Gurdwara Road, Ottawa, Ontario, K2E 1A2

Dernière révision: 21 Novembre 2019