

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-DILTIAZ

**Chlorhydrate de diltiazem en comprimés, USP
30 et 60 mg
Antiangineux**

Pr APO-DILTIAZ SR

**Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée (deux fois par jour)
Norme Apotex
60, 90 et 120 mg
Antihypertenseur / Antiangineux**

Pr APO-DILTIAZ CD

**Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour)
Norme Apotex
120, 180, 240 et 300 mg
Antihypertenseur / Antiangineux**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9
N° de contrôle : 216824**

DATE DE RÉVISION :

7 septembre 2018

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-DILTIAZ

Chlorhydrate de diltiazem en comprimés, USP
30 et 60 mg
Antiangineux

Pr APO-DILTIAZ SR

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée (deux fois par jour)
Norme Apotex
60, 90 et 120 mg
Antihypertenseur / Antiangineux

Pr APO-DILTIAZ CD

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour)
Norme Apotex
120, 180, 240 et 300 mg
Antihypertenseur / Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-DILTIAZ (diltiazem) en comprimés, APO-DILTIAZ SR en capsules et APO-DILTIAZ CD en capsules sont préparations à base de chlorhydrate de diltiazem, qui sont inhibiteurs de l'influx cellulaire de l'ion calcium (bloqueurs de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium).

Mode d'action

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

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

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

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

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

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée aussi bien que debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Durant l'exercice dynamique, les augmentations de la tension diastolique sont inhibées tandis que la tension systolique maximale réalisable n'est habituellement pas touchée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximum est réduite.

Les études entreprises à ce jour, principalement chez les patients avec fonction ventriculaire normale, ont démontré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la tension en fin de diastole du ventricule gauche n'ont pas été touchés.

Les taux de catécholamines plasmatiques circulantes peuvent rester les mêmes ou diminuer pendant un traitement prolongé par le diltiazem. Toutefois, 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'être humain, le diltiazem intraveineux, en doses de 20 mg, prolonge le temps de conduction AH et les périodes fonctionnelle et réfractaire effective du nœud AV d'environ 20 %. L'administration orale chronique de diltiazem, en doses allant jusqu'à 540 mg par jour, a provoqué de petites augmentations de l'intervalle PR. Des blocs AV au deuxième et au troisième degré ont été observés (voir MISES EN GARDE). Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge de façon significative la durée du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

Pharmacocinétique

Le diltiazem est bien absorbé depuis le tractus gastro-intestinal, et il est sujet à un effet de premier passage étendu produisant une biodisponibilité absolue (par rapport à l'administration intraveineuse) d'environ 40 %. Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), à la suite de l'administration d'une dose unique ou multiple, est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Les études de fixation sérique humaine *in vitro* ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est fixé aux protéines plasmatiques. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique intensif dans lequel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine, et 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites. Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N- et O-déméthylation (par le cytochrome P450), la déacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), outre la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme CYP participant à la N-déméthylation. Le principal métabolite, le

désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20 % du médicament mère, et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronarienne.

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

Des doses orales uniques de 30 à 120 mg de diltiazem en comprimés ont entraîné des taux plasmatiques détectables dans les 30 à 60 minutes qui suivent, et des pics plasmatiques entre 2 et 4 heures après l'administration du médicament. Il y a un départ de la linéarité de l'accumulation de diltiazem lorsque les comprimés sont administrés à l'état d'équilibre chez les sujets normaux. L'administration d'une dose quotidienne de 240 mg (60 mg q.i.d.) a produit des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées que la prise de 120 mg par jour (30 mg q.i.d.); de la même façon, les concentrations plasmatiques étaient 1,7 fois plus élevées quand on a administré 360 mg par jour (90 mg q.i.d.) que celles obtenues avec la dose quotidienne de 240 mg.

Diltiazem en capsules à libération prolongée (deux fois par jour) : à l'état d'équilibre, l'absorption du diltiazem à partir d'une capsule à libération prolongée (SR) équivaut à environ 93 % de celle d'un comprimé. Une seule dose de 120 mg en capsule a entraîné des taux plasmatiques détectables dans les deux à trois heures qui suivent, et des pics plasmatiques entre 7 et 11 heures. Après la prise d'une seule dose ou de doses multiples, la demi-vie d'élimination apparente est comprise entre 5 et 7 heures. On observe une non-linéarité semblable à celle obtenue avec le diltiazem en comprimé. Lorsqu'on augmente la dose de diltiazem en capsules à libération prolongée (SR), passant d'une dose quotidienne de 120 mg (60 mg 2 f.p.j.) à 240 mg (120 mg 2 f.p.j.), il se produit une augmentation de la biodisponibilité de 2,6 fois. Lorsque la dose passe de 240 mg à 360 mg par jour, la biodisponibilité augmente de 1,8 fois. À l'état d'équilibre, les taux plasmatiques moyens obtenus avec les capsules prises deux fois par jour sont équivalents à ceux obtenus avec un comprimé pris quatre fois par jour, lorsque la même dose quotidienne totale est administrée.

Diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour) : comparativement à un schéma de diltiazem en comprimés à l'état d'équilibre, plus de 95 % du médicament est absorbé à partir d'une préparation à libération contrôlée (CD). Une seule dose de 360 mg en capsule entraîne des taux plasmatiques détectables dans les deux heures qui suivent, et des pics plasmatiques entre 10 et 14 heures. Lorsque le diltiazem à libération contrôlée (CD) était pris avec un petit-déjeuner riche en matières grasses, le degré d'absorption du diltiazem n'a pas été affecté, mais celle-ci a été retardée. Il ne se produit pas de libération massive du médicament. La demi-vie d'élimination apparente après la prise d'une dose unique ou de doses multiples est comprise entre cinq et huit heures. On observe une non-linéarité semblable à celle obtenue avec les comprimés de diltiazem et les capsules de diltiazem à libération prolongée (SR). Au fur et à mesure qu'on augmente la dose de diltiazem en capsules à libération contrôlée (CD), passant d'une dose quotidienne de 120 mg à 240 mg, il se produit une augmentation de 2,7 fois de l'aire sous la courbe (ASC). Lorsque la dose passe de 240 mg à 360 mg, l'ASC augmente de 1,6 fois.

Une étude comparant les patients avec une fonction hépatique normale aux patients atteints de cirrhose hépatique a relevé une augmentation de la demi-vie et une augmentation de 69 % de la biodisponibilité chez les patients avec atteinte hépatique. Une étude à dose unique chez les patients avec fonction rénale très compromise n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients avec fonction rénale normale (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Biodisponibilité comparative

Apo-Diltiaz vs Cardizem

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

Diltiazem (1 x 60 mg) D'après les données mesurées Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes des moindres carrés (%) [#]	Intervalle de confiance à 95 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	474,3 474,7 (25)	463,9 463,6 (21)	102,2	95,0 à 109,4
C _{max} (ng/mL)	132,5 132,4 (33)	130,6 130,7 (24)	101,4	89,0 à 113,8
T _{max} [§] (h)	3,4 (15)	3,3 (12)		
T _{1/2} [§] (h)	1,97 (27)	2,41 (39)		
* Comprimés d'Apo-Diltiaz (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Apotex Inc.) † Les comprimés de Cardizem® (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada. § Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. # Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

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

Diltiazem (1 comprimé à 60 mg administré 3 fois par jour pendant 6 jours, suivi d'une dose finale administrée le 7 ^e jour) D'après les données mesurées Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes des moindres carrés (%) [#]	Intervalle de confiance à 95 % (%) [#]
ASC ₀₋₁₅ (ng•h/mL)	1 046,5 1 047,6 (20)	1 046,0 1 042,7 (23)	100,0	93,9 à 106,1
C _{max} (ng/mL)	239,8 239,5 (21)	241,6 240,8 (22)	99,3	93,2 à 105,3
T _{max} [§] (h)	3,0 (27)	2,8 (32)		
T _{1/2} [§] (h)	1,6 (31)	1,48 (19)		
* Comprimés d'Apo-Diltiaz (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Apotex Inc.) [†] Les comprimés de Cardizem [®] (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 15 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération prolongée à 120 mg) d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à 120 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem® SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 120 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	651 702 (38)	712 746 (30)	91	81 à 104
ASC _x (ng•h/mL)	499 532 (35)	496 517 (28)	100	87 à 116
ASC _I (ng•h/mL)	706 759 (38)	774 812 (30)	91	82 à 102
C _{max} (ng/mL)	75 80 (35)	87 90 (24)	85	73 à 99
T _{max} [§] (h)	6,07 (17)	7,33 (19)		
T _{1/2} [§] (h)	4,76 (24)	4,63 (21)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem® SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur l'estimation des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative, à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins nourris et en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération prolongée à 120 mg) d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à 120 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem® SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 120 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	706 798 (48)	757 809 (37)	93	85 à 103
ASC _x (ng•h/mL)	538 598 (45)	512 549 (38)	105	94 à 118
ASC _I (ng•h/mL)	776 873 (48)	826 883 (38)	94	86 à 103
C _{max} (ng/mL)	83,5 91,1 (43)	97,3 105 (41)	86	75 à 99
T _{max} [§] (h)	5,63 (14)	8,13 (19)		
T _{1/2} [§] (h)	5,07 (20)	4,53 (23)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem® SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur l'estimation des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération prolongée à 120 mg administrée 2 fois par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose finale administrée le 7^e jour) d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à 120 mg (Apotex Inc.) et de capsules de Cardizem® SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 120 mg 2 fois par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose finale le 7 ^e jour) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	1 744 1 859 (40)	1 634 1 721 (37)	107	100,1 à 113,7
C _{max} (ng/mL)	212 224 (36)	210 218 (28)	101	89,9 à 113,8
C _{min} (ng/mL)	80,8 88,3 (48)	76,5 84,1 (49)	106	97,4 à 114,5
T _{max} [§] (h)	4,81 (24)	6,69 (27)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 120 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 14 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération prolongée à 60 mg administrée 2 fois par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose finale administrée le 7^e jour) d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à 60 mg (Apotex Inc.) et de capsules de Cardizem[®] SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 60 mg 2 fois par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose finale le 7 ^e jour) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	665 772 (57)	594 702 (57)	112	98 à 128
C _{max} (ng/mL)	79.2 89.9 (51)	76,1 88,7 (51)	104	87 à 125
C _{min} (ng/mL)	32.3 38.2 (61)	31,1 38,7 (66)	104	94 à 115
T _{max} [§] (h)	5.50 (19)	6,29 (30)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 60 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] SR (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée à 60 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur l'estimation des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative, à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins nourris et en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 15 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	2 428 2 787 (59)	2 517 3 001 (65)	96,4	83,6 à 111,1
ASC _x (ng•h/mL)	1 874 2 121 (56)	1 722 1 998 (59)	108,4	92,7 à 126,7
ASC _I (ng•h/mL)	2 487 2 856 (59)	2 602 3 097 (65)	95,6	83,2 à 109,8
C _{max} (ng/mL)	136 155 (53)	122 141 (58)	110,8	93,6 à 131,3
T _{max} [§] (h)	8,40 (49)	16,0 (50)		
T _{1/2} [§] (h)	4,77 (28)	5,21 (28)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	2 037 2 133 (30)	2 026 2 192 (38)	100,5	87,9 à 114,8
ASC _x (ng•h/mL)	1 616 1 697 (31)	1 530 1 659 (40)	105,6	92,3 à 120,8
ASC _I (ng•h/mL)	2 067 2 158 (29)	2 059 2 226 (39)	101,1	88,1 à 116,0
C _{max} (ng/mL)	107 112 (29)	118 127 (39)	90,8	80,3 à 102,7
T _{max} [§] (h)	10,6 (57)	11,2 (52)		
T _{1/2} [§] (h)	5,58 (21)	6,05 (22)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg administrée 1 fois par jour pendant 7 jours) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem[®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 300 mg 1 fois par jour pendant 7 jours) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC ₀₋₇ (ng•h/mL)	3 121 3 345 (38)	3 100 3 307 (36)	100,7	91,9 à 110,3
C _{max} (ng/mL)	206 220 (38)	200 214 (36)	102,7	92,8 à 113,8
C _{min} (ng/mL)	73,8 82,7 (47)	80,4 89,4 (46)	91,7	80,4 à 104,5
T _{max} [§] (h)	7,25 (40)	7,00 (65)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération contrôlée à 120 mg administrée 1 fois par jour pendant 7 jours) d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à 120 mg (Apotex Inc.) et d'une capsule de Cardizem[®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 120 mg 1 fois par jour pendant 7 jours) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	775 827 (34)	779 825 (33)	100	87,5 à 113,1
C _{max} (ng/mL)	55,0 58,3 (33)	55,8 58,4 (31)	99	85,4 à 113,8
C _{min} (ng/mL)	16,7 17,2 (50)	15,3 16,7 (42)	104	85,2 à 127,8
T _{max} [§] (h)	7,94 (42)	8,00 (62)		
* Capsules d'Apo-Diltiaz CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Apotex Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

A. APO-DILTIAZ en comprimés

Angine

1. APO-DILTIAZ (chlorhydrate de diltiazem) en comprimés peut être utilisé dans la prise en charge de l'angine résultant de spasme de l'artère coronaire.

2. APO-DILTIAZ en comprimés est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents.
3. APO-DILTIAZ en comprimés peut être utile pour l'angine instable lorsqu'il est avéré qu'un spasme des vaisseaux coronaires est un facteur contributif (p. ex. élévation du segment ST). En l'absence de données objectives quant au rôle d'une composante spastique dans l'angine, des nitrates ou l'association de nitrates avec un bêta-bloquant constituent le traitement de choix actuellement. Si, selon l'avis d'un cardiologue, l'ajout du diltiazem à ce schéma est considéré comme nécessaire et sans danger, l'emploi d'APO-DILTIAZ en comprimés peut alors être envisagé. En général, il faut hospitaliser le patient et instaurer le traitement sous la supervision d'un cardiologue.
4. APO-DILTIAZ en comprimés peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'angine stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, les patients doivent être surveillés de près (voir MISES EN GARDE).

B. APO-DILTIAZ SR (deux fois par jour) en capsules

Angine

1. APO-DILTIAZ SR est indiqué pour le traitement d'entretien à la prise en charge de l'angine stable chronique. Pour instaurer le traitement et ajuster la posologie selon chaque cas, il faut utiliser les comprimés réguliers. Les comprimés à libération prolongée peuvent être substitués comme traitement d'entretien, à condition que la posologie requise le permette (voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Lorsque l'état de patients prenant des comprimés s'est stabilisé et qu'ils commencent à les remplacer par des capsules à libération prolongée (SR) pour le traitement d'entretien, il est recommandé de les soumettre à une supervision médicale étroite, car il se peut que la posologie de ces capsules doive être ajustée chez certains patients.
2. Étant donné que l'innocuité et l'efficacité des capsules SR dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été corroborées, l'utilisation de cette préparation n'est pas recommandée pour ces indications.

Hypertension

APO-DILTIAZ SR est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle faible à modérée. APO-DILTIAZ SR doit normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement à l'aide de diurétiques ou de bêta-bloquants a été associé à des effets indésirables inacceptables.

APO-DILTIAZ SR peut être essayé comme agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiquée, ou chez les patients souffrant de problèmes médicaux chez qui ces médicaments causent souvent des effets indésirables graves.

La combinaison de diltiazem SR avec un diurétique s'est révélée compatible et des effets antihypertenseurs additionnels ont été démontrés. Dans une seule étude clinique, l'utilisation concomitante de diltiazem SR avec le captopril s'est également révélée compatible.

L'innocuité de l'utilisation concomitante de diltiazem SR avec d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

C. APO-DILTIAZ CD (une fois par jour) en capsules

Angine

1. APO-DILTIAZ CD est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents.
2. APO-DILTIAZ CD peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'angine stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, les patients doivent être surveillés de près (voir MISES EN GARDE).
3. Étant donné que l'innocuité et l'efficacité des capsules CD dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été corroborées, l'utilisation de cette préparation n'est pas recommandée pour ces indications.

Hypertension

APO-DILTIAZ CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle faible à modérée. APO-DILTIAZ CD doit normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement à l'aide de diurétiques ou de bêta-bloquants s'est avéré inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

APO-DILTIAZ CD peut être essayé comme agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiquée, ou chez les patients souffrant de problèmes médicaux chez qui ces médicaments causent souvent des effets indésirables graves.

L'innocuité de l'utilisation concomitante de diltiazem CD avec d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- chez les patients souffrant de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- chez les patients avec bloc AV au deuxième ou au troisième degré;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem;
- chez les patients souffrant d'hypotension grave (moins de 90 mm Hg systolique);
- chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et présentent une insuffisance ventriculaire gauche qui se manifeste par une congestion pulmonaire;
- chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à dose répétée, une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale était présente chez les petits de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale. Pour les femmes qui allaitent, voir PRÉCAUTIONS.

Chez les petits de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence de fente palatine et de membres difformes était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient les plus prévalentes lors de l'administration du médicament le jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité significativement plus élevé de fœtus était présent lors de l'administration orale de 200 et de 400 mg/kg les jours 9 à 14 de la gestation. Les études portant sur l'administration d'une dose orale unique à des rats ont révélé une incidence significative de malformations squelettiques chez les petits du groupe recevant 400 mg/kg le jour 11. Chez les lapins, toutes les mères gravides recevant 70 mg/kg oralement des jours 6 à 18 de la gestation ont fait une fausse couche; à 35 mg/kg, une hausse significative de malformations squelettiques a été relevée chez les petits (voir ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION).

- En cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène
- En cas d'utilisation concomitante d'ivabradine

MISES EN GARDE

Conduction cardiaque

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

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

L'administration concomitante de diltiazem et d'agents connus pour avoir un effet sur la conduction cardiaque (notamment les bêta-bloquants, les dérivés digitaliques ou l'amiodarone)

peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Insuffisance cardiaque congestive

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

Utilisation avec des bêta-bloquants

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

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

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

Hypotension

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

Patients avec infarctus du myocarde

L'administration de diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour, débutée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde, était associée à une augmentation des événements cardiaques chez des patients souffrant de congestion pulmonaire et à aucun effet général sur la mortalité. Bien qu'aucune étude portant sur les capsules de diltiazem SR ou diltiazem CD dans l'infarctus du myocarde aigu n'ait été signalée, leur administration peut avoir des effets semblables à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus du myocarde aigu.

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives du taux de phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT et SGPT, ainsi que des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë, ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'une

relation de cause à effet au diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament est soupçonnée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

PRÉCAUTIONS

Événements dermatologiques

Les événements dermatologiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES) peuvent être passagers et disparaître malgré la poursuite du traitement par le diltiazem. Dans certains cas, bien que peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

Insuffisance hépatique ou rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale ou hépatique et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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 qui allaitent

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

Patients atteints de diabète

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

Pédiatrie

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

Utilisation chez les personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). L'incidence d'effets indésirables est d'environ 13 % plus élevée au sein de ce groupe. Les réactions indésirables qui surviennent le plus souvent sont les suivantes : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc conseillé d'user de prudence lors de l'ajustement de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

En raison de l'effet additif possible, on conseille de faire preuve de prudence et d'ajuster la dose avec soin si les patients prennent APO-DILTIAZ CD en association avec d'autres agents ayant un effet connu sur la contractilité et/ou la conduction cardiaques.

Système du cytochrome P450

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

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

Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du système cytochrome P450 comprennent : antifongiques azolés, cimétidine, cyclosporine, érythromycine, quinidine et warfarine.

Les médicaments connus comme étant des inducteurs du système cytochrome P450 comprennent : phénobarbital, phénytoïne et rifampicine.

Les médicaments connus comme étant biotransformés par le P450 comprennent : benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terfénadine et théophylline.

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme : ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine	T	↑ hémorragie	Étant donné le risque accru d'hémorragie attribuable à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire associé à la vasodilatation, ou à la prévention de la réaction vasoconstrictrice normale à l'hémorragie, il faut user de prudence au moment d'administrer l'acide acétylsalicylique ou des antiplaquettaires comme le ticagrelor, le cilostazol et le clopidogrel conjointement avec le diltiazem. Par ailleurs, il est aussi plausible que le dipyridamole et la ticlopidine soient associés à des interactions médicamenteuses. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.
Alpha-bloquants	T	↑ effet antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. L'association du diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance étroite de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction notamment bloc cardiaque de divers degrés, arrêt sinusal et insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger, à la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Une augmentation du risque de bradycardie est observée avec l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité cardiaque	La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement de la dose d'anesthésiques et

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
			de bloqueurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentrations plasmatiques de benzodiazépines	Le diltiazem augmente de façon significative les pics plasmatiques et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action courte biotransformées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause de troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol. Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêta-bloquants (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations de la concentration sérique de carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), entraînant dans certains cas une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la dose de carbamazépine et/ou de diltiazem.
Agents anti-H2	EC	↑ exposition au	Dans une étude effectuée auprès de six

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
(cimétidine, ranitidine)		diltiazem	volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C_{max}) (58 %) et une augmentation de sa surface sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1 200 mg par jour, et une dose orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem doivent être surveillés attentivement dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose de diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentrations plasmatiques de glycoprotéine-P	Inhibition de la biotransformation de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine-P par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans des populations particulières	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
		ventriculaire observé chez les animaux	l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur calcique et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ concentration sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides cardiotoniques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être nécessaire d'ajuster à la baisse la dose de digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Augmentation du risque de neurotoxicité entraînée par le lithium
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus élevée. Parmi les signes et les symptômes de toxicité de la phénytoïne, on compte un nystagmus, une ataxie, une dysarthrie, des tremblements, une hyperréflexie, une somnolence, un

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
			assoupissement, une léthargie, un trouble de l'élocution, une vision brouillée, des nausées et des vomissements. Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentrations plasmatiques de diltiazem	L'administration de diltiazem et de rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques de diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs calciques. Chez les patients traités par des bloqueurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, en raison d'effets hypotenseurs accrus.
Statines (lovastatine, pravastatine)	EC	↑ exposition à la lovastatine Aucun effet sur la pravastatine.	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration concomitante de diltiazem et de lovastatine a donné lieu à une ASC et à une C_{max} moyennes de la lovastatine 3 à 4 fois plus élevées par rapport à l'administration de la lovastatine seule; aucune modification de l'ASC et de la C_{max} de la pravastatine n'a été observée lors de la prise concomitante de diltiazem. Par ailleurs, l'administration de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques de diltiazem.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique du diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Inhibiteurs modérés du		L'utilisation	Éviter l'utilisation concomitante

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
CYP3A4 (ivabradine) (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, PHARMACO-LOGIE CLINIQUE)		concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison des effets du diltiazem d'abaissement de la fréquence cardiaque qui s'ajoutent à ceux de l'ivabradine	d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 avec l'ivabradine. Parmi les inhibiteurs modérés du CYP3A4, on compte le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse. Les effets additifs sont causés par des interactions entre le diltiazem et l'ivabradine sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Le diltiazem et l'ivabradine sont toutes deux des substances qui entraînent un abaissement de la fréquence cardiaque. En outre, le diltiazem entraîne une augmentation de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de l'ASC par un facteur de 2 à 3) par l'intermédiaire de l'inhibition du CYP3A4, ce qui pourrait mener à une diminution exacerbée de la fréquence cardiaque des patients (voir CONTRE-INDICATIONS).
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ troubles de la conduction cardiaque	Chez les patients traités avec le diltiazem, on peut observer une augmentation des effets cardiovasculaires de l'administration intraveineuse (bolus) d'un produit de contraste pour radiographie, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque. Il faut se montrer particulièrement prudent chez les patients qui reçoivent le diltiazem conjointement avec un produit de contraste.

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

Antagonistes du calcium (vérapamil, nifédipine) : l'expérience clinique limitée laisse à penser que, dans certaines conditions graves qui ne répondent pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'administration de diltiazem avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut être bénéfique.

Interactions avec des aliments

Alcool :

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. 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 avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et à la suite d'une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des

étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, de l'orthostatisme ou de la tachycardie.

Jus de pamplemousse

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

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

Multivitamines avec minéraux :

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

Interactions avec des plantes médicinales

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

DILTIAZEM EN COMPRIMÉS

(Voir également Profil d'innocuité général du diltiazem.)

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

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient : nausées (2,7 %), enflure / œdème (2,4 %), arythmie (2,0 %) (bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal), céphalées (2,0 %), éruption cutanée (1,8 %) et asthénie (1,1 %).

En outre, les événements suivants ont été rapportés chez moins de 1,0 % des cas :

Système cardiovasculaire : angine, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, bouffées de chaleur, hypotension, palpitations et syncope. Un patient souffrant d'angor de Prinzmetal et

victime d'épisodes d'angine vasospastique a présenté des épisodes d'asystolie asymptomatique transitoire environ 5 heures après avoir reçu une dose unique de 60 mg de diltiazem.

Système nerveux : amnésie, confusion, dépression, étourdissements, somnolence, troubles de la marche, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, tremblements et faiblesse.

Gastro-intestinaux : anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsia et vomissements.

Dermatologiques : pétéchies, prurit et urticaire.

Autres : amblyopie, performance sexuelle diminuée, dysgueusie, dyspnée, épistaxis, irritation des yeux, hyperglycémie, nycturie, douleurs ostéoarticulaires, paresthésie, photosensibilité, polyurie, soif, acouphène et augmentation de poids.

Rarement, rapports des enzymes hépatiques extrêmement élevées, cholestase, hyperbilirubinémie, jaunisse, douleurs épigastriques, anorexie, nausées, vomissements, décoloration des selles, urines foncées et perte de poids ont été rapportés. Les symptômes et les anomalies des tests de laboratoire ont été réversibles après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE).

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

Tests de laboratoire : dans de rares cas, des élévations transitoires légères à modérées du taux de phosphatase alcaline, SGOT, SGPT, LDH et CPK, ont été constatées au cours de la thérapie par le diltiazem.

DILTIAZEM EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée lors d'études contrôlées et ouvertes menées auprès de 611 patients hypertendus traités par le diltiazem en capsules à libération prolongée, seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs. Des effets indésirables ont été rapportés chez 34,2 % des patients, et ont exigé l'abandon du traitement chez 7,2 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : œdème périphérique (8,3 %), céphalées (4,9 %), étourdissements (4,7 %), asthénie (3,9 %), vasodilatation (bouffées de chaleur) (2,3 %) et bradycardie (2,1 %).

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, a été signalé :

Système cardiovasculaire : œdème (périphérique) (8,3 %), vasodilatation (bouffées de chaleur) (2,3 %), bradycardie (2,1 %), bloc auriculo-ventriculaire (premier degré) (1,6 %), palpitations (1,3 %), arythmie (1,0 %) et insuffisance cardiaque (à droite) (0,5 %).

Système nerveux central : céphalées (4,9 %), étourdissements (4,7 %), asthénie (3,9 %), somnolence (1,0 %), nervosité (anxiété) (0,8 %), paresthésie (0,7 %), insomnie (0,5 %), dépression (0,5 %), rêves anormaux (0,5 %), acouphène (0,5 %).

Gastro-intestinaux : dyspepsie (1,1 %), nausées (1,1 %) et constipation (0,7 %).

Dermatologiques : éruption cutanée (1,6 %).

Tests de laboratoire : augmentation des phosphatases alcalines (0,7 %).

Autres : impuissance (1,6 %), douleurs musculo-squelettiques (1,5 %), nycturie (1,1 %), polyurie (1,0 %) et rhinite (0,5 %).

Les effets indésirables suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % dans les essais cliniques : syncope, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension orthostatique, douleur thoracique, dyspnée, tremblements, troubles de la marche, vertiges, altération du goût, anorexie, augmentation de l'appétit, bouche sèche, vomissements, diarrhée, augmentation de la salivation, lésion hépatique aiguë, prurit, urticaire, conjonctivite, amblyopie, anomalie de l'éjaculation, malaise et fièvre.

Les anomalies suivantes des résultats de laboratoire ont été rarement rapportées : augmentation du taux de SGOT/SGPT, bilirubinémie, hyperprotéïnémie, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, hypokaliémie et anomalie urinaire (voir PRÉCAUTIONS).

DILTIAZEM EN CAPSULES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

Angine

L'innocuité du diltiazem à libération contrôlée (CD), administré à raison de doses pouvant atteindre 360 mg par jour, a été évaluée chez 365 patients atteints d'angine stable chronique traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et ouverts. Des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1 % des patients, et ont exigé l'abandon du traitement chez 2,2 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : bloc AV au premier degré (5,8 %), étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angine de poitrine (1,6 %).

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, a été signalé :

Système cardiovasculaire : bloc AV au premier degré (5,8 %), bradycardie (2,5 %), angine de poitrine (1,6 %), œdème périphérique (1,4 %), palpitations (1,1 %) et extrasystoles ventriculaires (0,8 %).

Système nerveux central : étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), insomnie (1,1 %) et nervosité (0,8 %).

Gastro-intestinaux : nausées (1,4 %) et diarrhée (0,5 %).

Peau et phanères : éruption cutanée (0,8 %).

Autres : amblyopie (0,5 %).

Les effets indésirables suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % dans les essais cliniques : bloc de branche, tachycardie ventriculaire, anomalie de l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, douleur thoracique, syncope, hypotension orthostatique, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, troubles gastro-intestinaux, épistaxis, raideur de la nuque et myalgies.

Hypertension

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée lors d'études contrôlées menées auprès de 378 patients hypertendus traités par le diltiazem à libération contrôlée (CD) à raison de doses pouvant atteindre 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30,7 % des patients, et ont exigé l'abandon du traitement chez 2,1 % d'entre eux.

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

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, a été signalé :

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie (1,1 %).

Système cardiovasculaire : œdème périphérique (4,0 %), bradycardie (3,7 %), anomalies de l'ECG (2,9 %), bloc AV au premier degré (2,1 %), arythmie (1,6 %), vasodilatation (bouffées de chaleur) (1,6 %), bloc de branche (0,8 %), cardiomégalie (0,5 %) et hypotension (0,5 %).

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

Investigations : augmentation du taux d'ALT (0,8 %).

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

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

Les effets indésirables suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % dans les essais cliniques : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, prise de poids, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertiges, nausées, prurit, éruption cutanée, transpiration accrue, polyurie, amblyopie, acouphène, et élévations du taux de créatine kinase, de phosphatase alcaline et d'AST.

Profil d'innocuité général du diltiazem

Dans les essais cliniques sur le diltiazem en comprimés, le diltiazem SR en capsules et le diltiazem CD en capsules impliquant plus de 3 300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV au premier degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées de chaleur (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

En outre, les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence de moins de 1,0 %.

Système cardiovasculaire : angine, arythmie, bloc de branche, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque congestive, syncope, palpitations, bloc auriculo-ventriculaire (au deuxième ou troisième degré), hypotension et anomalies de l'ECG.

Peau et phanères : pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires : amblyopie, irritation des yeux.

Troubles gastro-intestinaux : anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissements, gain de poids, soif, constipation.

Troubles généraux et aspect du site d'administration : malaise (signalé comme une réaction indésirable courante), douleur ostéo-articulaire.

Investigations : élévations légères du taux d'AST, de d'ALT, de LDH et de phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE), augmentation du taux de créatine phosphokinase.

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

Système nerveux central et troubles psychiatriques : amnésie, dépression, troubles de la marche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésies, changement de personnalité, acouphène, tremblements, rêves anormaux et insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : nycturie, polyurie.

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

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle : impuissance, difficultés sexuelles.

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

Pharmacovigilance :

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 : bronchospasmes (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 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

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

On a signalé des cas de surdose de diltiazem dans des quantités variant entre < 1 g et 18 g. La plupart des cas de dénouement fatal comportaient l'ingestion de médicaments multiples. Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

L'efficacité de l'administration du calcium par voie intraveineuse afin d'inhiber les effets pharmacologiques d'un surdosage par le diltiazem n'a pas été constante. Dans quelques cas rapportés, un surdosage par des bloqueurs calciques a provoqué une hypotension et une bradycardie qui étaient initialement réfractaires à l'atropine, mais qui ont commencé à mieux réagir à l'atropine une fois que les patients ont reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, le calcium a été administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) en cinq minutes, puis toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a aussi été administré en perfusion continue à raison de 2 g/h pendant 10 heures. Des perfusions de calcium pendant 24 heures ou plus peuvent être requises. Il faut surveiller les patients à la recherche de signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, il faut recourir à des mesures de soutien appropriées en plus du lavage gastrique. Des données limitées indiquent que la plasmaphérèse ou l'hémo perfusion de charbon pourraient accélérer l'élimination du diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie

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

Bloc AV à degré élevé

Traiter comme dans le cas de la bradycardie ci-dessus. Le bloc AV à degré élevé fixe doit être traité par stimulation électrique du cœur.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

Administer des liquides et des vasopresseurs (p. ex., dopamine ou noradrénaline).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-DILTIAZ en comprimés

Angine

Angine stable chronique ou angine vasospastique

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

résistants indique qu'une posologie pouvant atteindre 360 mg par jour, en 3 ou 4 doses égales fractionnées, peut être essayée sous étroite supervision.

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

Angine de poitrine instable

La posologie d'APO-DILTIAZ en comprimés doit être ajustée attentivement à l'unité de soins intensifs, jusqu'à 360 mg/jour administrés en 3 ou 4 doses égales fractionnées. L'ajustement doit être effectué le plus rapidement possible en tenant compte du traitement concomitant (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

APO-DILTIAZ SR (deux fois par jour) en capsules

Angine

APO-DILTIAZ SR est destiné au traitement d'entretien des patients atteints d'angine stable chronique qui ont besoin de doses comprises entre 120 et 360 mg/jour. **Pour l'instauration du traitement et l'ajustement de la posologie selon chaque cas, il faut utiliser les comprimés classiques.** Pour le traitement d'entretien, on pourrait préférer APO-DILTIAZ SR en raison de la commodité de son administration biquotidienne. Les patients dont l'état est stabilisé avec un schéma d'entretien compris entre 120 et 360 mg en comprimés réguliers peuvent remplacer ces comprimés par la même dose quotidienne d'APO-DILTIAZ SR en capsules, à prendre en deux doses égales fractionnées toutes les 12 heures. **Lorsque les patients passent aux capsules à libération prolongée, une supervision médicale étroite est recommandée car certains patients peuvent avoir besoin d'un ajustement de la posologie de ces capsules.**

Hypertension

La posologie doit être personnalisée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse à APO-DILTIAZ SR en capsules, et des antihypertenseurs concomitants qu'il prend (voir INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

La gamme posologique chez l'adulte est comprise entre 120 et 360 mg par jour, administrés en deux doses égales fractionnées. Bien que chaque patient puisse répondre à n'importe quel niveau posologique, la gamme posologique optimale moyenne utilisée lors des essais cliniques était comprise entre 240 et 360 mg/jour. L'effet antihypertensif maximal est généralement observé entre la deuxième et la quatrième semaine de traitement chronique, de sorte que les ajustements posologiques doivent être prévus en conséquence.

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

Certaines données prouvent que la dose efficace chez les personnes âgées (plus de 65 ans) est un peu inférieure à celle des patients plus jeunes (dose moyenne : 255 mg vs 288 mg, respectivement); par conséquent, APO-DILTIAZ SR doit être administré avec prudence aux patients âgés, et la posologie doit être ajustée attentivement et graduellement en fonction de la tolérance et de la réponse du patient (voir PRÉCAUTIONS).

Le diltiazem à libération prolongé (SR) exerce un effet antihypertensif additif lorsqu'il est pris en concomitance avec d'autres antihypertenseurs. Par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose d'APO-DILTIAZ SR et/ou la dose de l'antihypertenseur concomitant lorsque ces deux agents sont pris ensemble (voir INDICATIONS et MISES EN GARDE).

APO-DILTIAZ SR ne devrait pas être utilisé dans les dysfonctions hépatiques ou rénales graves.

APO-DILTIAZ CD (une fois par jour) en capsules

Angine

Pour le traitement de l'angine, les posologies doivent être ajustées en fonction des besoins de chaque patient, en commençant par une posologie comprise entre 120 mg et 180 mg une fois par jour. Chaque patient peut répondre à des posologies supérieures pouvant atteindre 360 mg une fois par jour. Si nécessaire, l'ajustement doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours.

Les patients dont l'état est maîtrisé avec le diltiazem seul ou en association avec d'autres médicaments peuvent passer sans danger à APO-DILTIAZ CD en capsules à raison de la dose quotidienne totale équivalente la plus proche. Par la suite, il peut être nécessaire d'ajuster les doses à la hausse ou à la baisse, ce qui doit se faire en tenant compte de l'état clinique du patient. L'expérience concernant les doses supérieures à 360 mg est limitée, mais l'incidence des effets indésirables augmente en fonction de la dose; la corrélation avec la dose est la plus importante avec le bloc AV du premier degré, les étourdissements et la bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

Hypertension

La posologie doit être personnalisée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse à APO-DILTIAZ CD en capsules. En monothérapie, les posologies initiales habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à une posologie de 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertensif maximal est généralement observé après un traitement d'environ deux à quatre semaines; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être prévus en conséquence. La gamme posologique habituelle étudiée lors des essais cliniques était comprise entre 240 et 360 mg une fois par jour.

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

Il se peut qu'il faille ajuster la posologie d'APO-DILTIAZ CD ou des antihypertenseurs concomitants lorsque ces agents sont pris en concomitance. Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS au sujet de l'emploi concomitant aux bêta-bloquants.

Les patients hypertendus dont l'état est maîtrisé avec APO-DILTIAZ SR seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs peuvent passer sans danger à APO-DILTIAZ CD à raison de la

même dose quotidienne totale. Par la suite, il peut être nécessaire d'ajuster les doses à la hausse ou à la baisse, ce qui doit se faire en tenant compte de l'état clinique du patient.

Utilisation chez les personnes âgées

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

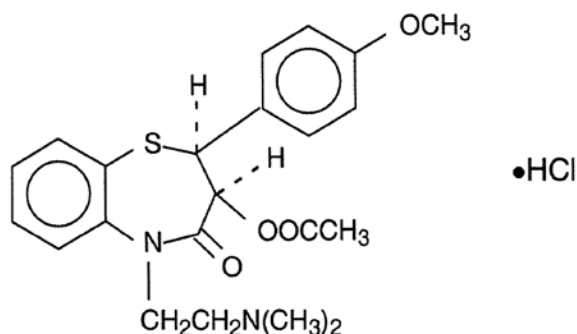
Peu de données concernent les exigences posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Si le diltiazem doit être administré à ces patients, la posologie doit être ajustée avec prudence et de manière graduelle, en tenant compte de la tolérance et de la réponse du patient (voir PRÉCAUTIONS).

APO-DILTIAZ en comprimés, APO-DILTIAZ SR en capsules ou APO-DILTIAZ CD en capsules ne devrait pas être mâché ou écrasé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Le nom chimique du chlorhydrate de diltiazem est le suivant : 1,5-benzothiazépin-4(5H)-one, 3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-monochlorhydrate, (+)-cis-.



Structure chimique :

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

Poids moléculaire : 450,98 g/mol

Description : le composé est une substance ou poudre cristalline blanche au goût amer. Le diltiazem est considéré comme étant librement soluble dans l'eau, le méthanol ou le chloroforme, et légèrement soluble dans l'éthanol absolu et à peine soluble dans le benzène.

Composition

Apo-Diltiaz en comprimés : en plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, D&C jaune no 10, FD&C bleu no 1 (comprimé à 30 mg seulement), FD&C jaune no 6 (comprimé à 60 mg seulement), hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Apo-Diltiaz SR (deux fois par jour) en capsules : en plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, eudragit, méthylcellulose, polysorbate 80, talc et tributylcitrate. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6 et D&C jaune n° 10.

Apo-Diltiaz CD (une fois par jour) en capsules : en plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, eudragit, méthylcellulose, polysorbate 80, talc tributylcitrate. L'enveloppe de la capsule contient les

ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1 et oxyde de fer noir (300 mg seulement).

Recommandations de conservation

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 °C et 30 °C. Protéger les emballages en doses unitaires de l'humidité et de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

APO-DILTIAZ en comprimés

Les comprimés APO-DILTIAZ à 30 mg sont ronds, biconvexes, vert clair, pelliculés, lisses d'un côté et identifiés « APO » sur « D30 » de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés APO-DILTIAZ à 60 mg sont ronds, biconvexes, jaunes, rainurés, pelliculés, lisses d'un côté et identifiés « APO » sur « D60 » de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

APO-DILTIAZ SR (deux fois par jour) en capsules

Les capsules APO-DILTIAZ SR à 60 mg sont en gélatine dure n° 4 avec un corps ivoire et une coiffe brun chocolat, et portent l'inscription APO 60. Chaque capsule contient 60 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 100 (10 x 10).

Les capsules APO-DILTIAZ SR à 90 mg sont en gélatine dure n° 3 avec un corps or et une coiffe brun chocolat, et portent l'inscription APO 90. Chaque capsule contient 90 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 100 (10 x 10).

Les capsules APO-DILTIAZ SR à 120 mg sont en gélatine dure n° 2 avec un corps caramel et une coiffe brun chocolat, et portent l'inscription APO 120. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 100 (10 x 10) .

APO-DILTIAZ CD (une fois par jour) en capsules

Les capsules APO-DILTIAZ CD à 120 mg sont en gélatine dure n° 1 avec un corps turquoise clair et une coiffe turquoise clair, et portent l'inscription APO 120. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 30 et 100 (10 x 10).

Les capsules APO-DILTIAZ CD à 180 mg sont en gélatine dure n° 1 avec un corps turquoise clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 180. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 30 et 100 (10 x 10).

Les capsules APO-DILTIAZ CD à 240 mg sont en gélatine dure n° 0 avec un corps bleu clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 240. Chaque capsule contient 240 mg de

chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 30 et 100 (10 x 10).

Les capsules APO-DILTIAZ CD à 300 mg sont allongées, en gélatine dure n° 0 avec un corps gris clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 300. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100, 250 et 500 capsules, en conditionnement unitaire de 100 (10 x 10).

PHARMACOLOGIE

Observations *in vitro*

Le travail expérimental initial a révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Le travail subséquent a confirmé que l'effet de relaxation des muscles lisses ainsi que l'effet inotrope négatif du diltiazem découlaient de la capacité du médicament de bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant la conduction des canaux calciques lents. Dans une étude de bain musculaire avec segments isolés d'artère coronaire humaine obtenus lors de la greffe cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés par le potassium.

Des études sur différents modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a causé une réduction de la force contractile du muscle papillaire du cochon d'Inde sans aucun effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a pu observer une diminution de la tension contractile aussi bien qu'une baisse du dp/dt maximum.

Des études effectuées sur des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem (10^{-6} M) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de la membrane au repos. Plusieurs modèles expérimentaux ont montré que la concentration de diltiazem nécessaire à l'obtention de la décontraction des muscles lisses et à la vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Les expériences chez les modèles de chiens à poitrine ouverte aussi bien que fermée indiquent que le diltiazem accroît le flux sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. Le diltiazem intraveineux (100 mcg/kg) a accru de 90 % le flux sanguin coronarien avec un effet prédominant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du flux sanguin coronarien a également été observée après l'administration de diltiazem dans la région épicaudique aussi bien que sous-endocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. On a également observé une baisse liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction du VG tels que la tension en fin de diastole du ventricule gauche ou le dp/dT du VG. La réduction de la tension artérielle qui est observée avec le diltiazem est attribuable à un effet vasodilatatoire direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est pas opérée par le blocage sympathique des alpha-récepteurs, la stimulation des bêta-récepteurs ou le blocage ganglionnaire. Il a été montré que le

diltiazem inhibe les réponses vasopressives provoquées par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

Dans des études animales, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble compensé par sa capacité de diminuer la postcharge et de provoquer une légère réponse adrénergique réflexe.

Pharmacocinétique

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Limites de confiance à 95 % (mg/kg)
orale	Souris	M et F	415 à 700	(343 à 736)
	Rats	M et F	560 à 810	(505 à 1 004)
s.c	Souris	M et F	260 à 550	(220 à 672)
i.p.	Souris	M et F	187	(165 à 211)
	Rats	M et F	211	(155 à 287)
i.v.	Souris	M et F	58 à 61	(52 à 69)
	Rats	M et F	38 à 39	(34 à 44)

Les effets toxiques sont apparus rapidement et la toxicité comprenait la réduction de l'activité spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts, aussi bien que des 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. Une ataxie, une désorientation, une activité réduite, une diurèse et une mydriase ont été observées à 25 mg/kg. Une sédation lourde et un vomissement ont également été observés à 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, des convulsions sont survenues et un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes étaient la baisse d'activité, l'augmentation de la respiration, la salivation et l'opisthotonos. 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 d'animaux recevant 250 et 500 mg/kg/jour a augmenté. Un examen microscopique a révélé une dégénérescence liée au médicament des cellules hépatiques et rénales au sein du groupe à la dose la plus élevée.

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

Des études subaiguës de 30 jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lors de l'administration de diltiazem à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant la dose de 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. Les mâles ont été retirés de l'étude à 20 mois en raison d'un taux de survie plus faible. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation (liée au traitement) de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques.

Les rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Le traitement a été interrompu à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles présentaient un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg; la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie pour les rats des deux sexes à qui l'on a administré 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique liée à la dose chez des rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. Des observations similaires ont été faites à 24 mois chez des animaux témoins et traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques n'a été observée chez les rats traités par le diltiazem.

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

Mutagénicité

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

Études sur la reproduction
Résultats chez les souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale 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 les malformations des membres ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés au jour 12. La plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée à l'administration de 50 ou de 100 mg/kg au jour 9.
Intra-péritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	La mortalité fœtale était grandement accrue lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg ou plus était administrée. Aucun effet tératogène n'a été démontré.
Intra-péritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale, du niveau thoracique au niveau coccygien, et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus était administrée au jour 9.

Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité chez les fœtus lors de l'administration des doses de 200 et de

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
			400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
Intra-péritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue, ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.
Intra-péritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intra-péritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue, ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
Intra-péritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Dose unique de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 8	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques. Toutes les mères enceintes ont avorté

			entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.
Intra-péritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

Dans des études de fécondité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. On a observé, au sein du groupe de 100 mg/kg, une réduction du nombre montrant un accouplement positif. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen pré-coïtal étaient comparables.

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