

## MONOGRAPHIE

<sup>Pr</sup>**Teva-Diltiazem HCl ER Capsules**  
Chlorhydrate de diltiazem  
en capsules à libération prolongée

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

Antihypertenseur/Antiangineux

Teva Canada Ltd.  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Date de révision :

Fabriqué par :  
Valeant Canada S.E.C.  
2150 boulevard St-Elzéar, Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

10 février 2016

N° de contrôle : 191905

**Pr Teva-Diltiazem HCl ER Capsules**

Chlorhydrate de diltiazem  
en capsules à libération prolongée

USP

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

Antihypertenseur/Antiangineux

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur de l'influx cellulaire de l'ion calcium (bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium).

### **Mécanisme d'action**

Il semble que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments soit relié à son activité cellulaire spécifique, qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'entrée des ions calcium à travers les canaux lents de la membrane sans avoir d'effet significatif sur le flux transmembranaire de l'ion sodium à travers le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres à l'intérieur des cellules des tissus cardiovasculaires susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas la quantité totale de calcium sérique.

**Hypertension artérielle :** L'effet antihypertenseur du diltiazem serait attribuable, dans une large mesure, à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

**Angine de poitrine :** Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement élucidé, mais on pense que son action vasodilatatrice y joue un rôle primordial.

Dans l'angor d'effort, l'action du diltiazem serait reliée à la réduction de la demande du myocarde en oxygène. Ce phénomène est probablement causé par une baisse de la tension artérielle résultant d'une baisse de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

### **Effets hémodynamiques et électrophysiologiques**

Le diltiazem exerce son effet antihypertenseur en décubitus dorsal et en position debout. En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement moindre. Pendant l'exercice dynamique, l'élévation de la tension artérielle diastolique est inhibée, tandis que la tension artérielle systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est ralentie. Les études effectuées à ce jour, principalement chez des patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont démontré l'absence d'effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression ventriculaire gauche télédiastolique.

Les taux de catécholamines plasmatiques circulantes peuvent rester les mêmes ou diminuer pendant un traitement prolongé par le diltiazem. Toutefois, aucune augmentation de l'activité de

l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (voir MISES EN GARDE). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (de jusqu'à 50 % dans certains cas).

### **Pharmacocinétique**

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

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50 à 200 ng/mL, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) après l'administration d'une ou plusieurs doses est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études *in vitro* portant sur les liaisons sériques chez l'homme ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est lié à des protéines plasmatiques. À la suite d'un métabolisme hépatique important, seulement 2 à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 à 7 % sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (réalisées par le système du cytochrome P450), la désacétylation (effectuée par les estérases plasmatiques et tissulaires), ainsi que la conjugaison (sulfoconjugaison et glycuconjugaison). Des études *in vitro* ont démontré que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

**Teva-Diltiazem HCl ER Capsules :** Comparé aux comprimés à libération immédiate, à l'état d'équilibre, le diltiazem contenu dans la capsule de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules est absorbé à environ 93 %. Quand Teva-Diltiazem HCl ER Capsules a été administré en même temps qu'un petit déjeuner riche en matières grasses, le taux d'absorption du diltiazem n'a pas été modifié, mais sa concentration maximale apparaît un peu plus tôt. Aucun cas de libération massive du médicament n'a été observé. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une ou de plusieurs doses a été de 4 à 9,5 heures (moyenne 6,5 heures).

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules présente une pharmacocinétique non linéaire. Quand la dose quotidienne de capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules passe de 120 à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,4 fois plus élevée. Quand la dose passe de 240 à 360 mg, la nouvelle ASC est 1,5 fois plus élevée.

Dans une étude portant sur 14 sujets sains, on a comparé la pharmacocinétique de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules à l'état d'équilibre à celle de Cardizem<sup>®</sup> CD à la dose de 240 mg/jour. La

biodisponibilité de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules par rapport à celle de Cardizem<sup>®</sup> CD, d'après l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du diltiazem, a été de 124 % (IC à 90 %; 111 à 139 %). La C<sub>max</sub> relative moyenne était de 121 %.

### **Pharmacodynamique**

**Hypertension artérielle :** Dans le cadre d'une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo portant sur 198 patients atteints d'une hypertension essentielle légère à modérée, Teva-Diltiazem HCl ER Capsules a été administré pendant 4 semaines. Les variations de la tension artérielle diastolique mesurées au moment du creux plasmatique (24 heures après la prise) ont été de -5,4; -6,3; -6,2 et -8,2 mmHg avec le placebo, puis avec le diltiazem à 90 mg, 180 mg et 360 mg respectivement.

Dans un autre essai clinique à double insu contrôlé par placebo regroupant 56 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, le diltiazem a été administré pendant 8 semaines selon un protocole de doses croissantes. La tension artérielle diastolique en décubitus dorsal, mesurée au moment du creux plasmatique après 2 semaines de traitement par Teva-Diltiazem HCl ER Capsules, a été réduite de -3,7 mmHg avec la dose de 120 mg/jour *vs* -2,0 mmHg avec le placebo, de -7,6 mmHg après l'augmentation de la dose à 240 mg/jour *vs* -2,3 mmHg avec le placebo, puis de -8,1 mmHg après le passage à 360 mg/jour *vs* -0,9 mmHg avec le placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'une hypertension essentielle légère à modérée maîtrisée par Cardizem<sup>®</sup> CD en monothérapie ont été randomisés pour recevoir soit la même dose de Cardizem<sup>®</sup> CD, soit la même dose de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules. La moyenne des moindres carrés pour la différence dans la tension artérielle diastolique au moment du creux plasmatique entre les groupes Teva-Diltiazem HCl ER Capsules et Cardizem<sup>®</sup> CD réunis a été de 0,19 mmHg (intervalle de confiance à 90 % : -1,2 à 1,6 mmHg). Des données fondées sur des comparaisons à doses identiques ont confirmé ce résultat.

**Angine de poitrine :** Dans un essai à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, 158 patients atteints d'un angor chronique stable ont fait l'objet d'un ajustement posologique, puis ont été traités pendant 2 semaines à la dose d'entretien cible de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules.

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules a augmenté les durées de tolérance à l'effort lors d'un protocole Bruce, au moment du creux plasmatique, soit 24 heures après la prise de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules. Les durées de la tolérance à l'effort ont augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes dans les groupes de patients sous placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour respectivement. Au moment du pic plasmatique, soit 8 heures après la prise, les durées de tolérance à l'exercice ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes dans les groupes sous placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour respectivement.

## **INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE**

**Hypertension essentielle :** Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. Teva-Diltiazem HCl ER Capsules doit normalement être administré aux patients chez lesquels un

traitement par des diurétiques ou des bêta-bloquants a été inefficace ou associé à des effets secondaires inacceptables.

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules peut être administré comme agent de première ligne aux patients chez lesquels l'utilisation des diurétiques et/ou des bêta-bloquants est contre-indiquée, ou aux patients chez lesquels ces médicaments pourraient causer de graves effets indésirables en raison des troubles médicaux concomitants.

L'innocuité de l'administration concomitante de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

**Angor chronique stable :** Teva-Diltiazem HCl ER capsules est indiqué pour le traitement de l'angor chronique stable (angine de poitrine associée à l'effort) sans manifestation de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de dérivés nitrés organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules peut être essayé en association avec des bêta-bloquants chez les patients présentant un angor chronique stable et dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on instaure un tel traitement d'association, il faut surveiller les patients de près (voir MISES EN GARDE, Association avec les bêta-bloquants).

Comme l'innocuité et l'efficacité de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dans le traitement de l'angor instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son utilisation dans ces indications n'est pas recommandée.

## CONTRE-INDICATIONS

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- les patients présentant un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem;
- les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion;
- les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Chez l'animal, on a observé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation. Dans des études effectuées avec des doses répétées, on a observé une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale dans la progéniture de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

Dans la progéniture de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le 12<sup>e</sup> jour de la gestation, l'incidence des fentes palatines et des malformations des extrémités a été

significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient le plus prévalentes quand les mères avaient reçu le médicament le 9<sup>e</sup> jour. Chez les rates, une plus forte mortalité fœtale a été observée avec l'administration de 200 et de 400 mg/kg par voie orale du 9<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour de la gestation. Des études avec des doses orales uniques administrées à des rates ont donné une fréquence significative de malformations squelettiques dans la progéniture du groupe recevant 400 mg/kg le 11<sup>e</sup> jour. Chez les lapines, tous les sujets gravides recevant 70 mg/kg par voie orale du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de leur gestation ont avorté; à la dose de 35 mg/kg, on a noté une augmentation significative des malformations squelettiques dans leur progéniture.

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

## **MISES EN GARDE**

### **Conduction cardiaque**

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du nœud AV, sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut, dans de rares cas, entraîner une fréquence cardiaque anormalement lente (surtout chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (13 sur 3007 patients, ou 0,43 %). L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants ou de dérivés digitaliques peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

En raison de son effet inotrope négatif *in vitro* et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit s'employer avec précaution et sous étroite surveillance médicale dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Association avec les bêta-bloquants**

L'association du diltiazem à des bêta-bloquants commande la prudence, car on a observé chez certains patients des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque, la tension artérielle ou la fonction ventriculaire gauche. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

En règle générale, on ne doit pas administrer de diltiazem aux patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche s'ils reçoivent déjà des bêta-bloquants. Cependant, dans des cas exceptionnels, si le médecin estime que cette association médicamenteuse est essentielle, elle devrait être instaurée de façon graduelle, en milieu hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque du traitement aux bêta-bloquants, et la cessation de ce dernier doit être effectuée par réduction progressive de la dose du bêta-bloquant.

### **Hypotension**

Une baisse tensionnelle associée au traitement par le chlorhydrate de diltiazem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

### **Patients ayant subi un infarctus du myocarde**

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

### **Lésions hépatiques aiguës**

Dans de rares cas, des hausses significatives de la phosphatase alcaline, de la CPK, de la LDH, de l'AST et de l'ALT, ainsi que des symptômes correspondant à une lésion hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par le diltiazem (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme avec tout médicament administré pendant une longue période, il est recommandé de vérifier régulièrement les paramètres de laboratoire.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Insuffisance hépatique ou rénale**

En raison de l'importance du métabolisme de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de 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 et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **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 de l'augmentation de la glycémie.

### **Pédiatrie**

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

### **Allaitement**

Le diltiazem passe dans le lait humain. Une observation semble indiquer que les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprochent des taux sériques. Si on juge essentiel d'administrer Teva-Diltiazem HCl ER Capsules à la mère, il faudra nourrir le bébé autrement.

### **Gériatrie**

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans et plus) commande la prudence. La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables le plus souvent observés sont les suivants : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruptions cutanées et polyurie. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'augmentation progressive de la dose.

### **Interactions médicamenteuses**

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur quand on traite des patients avec

plusieurs médicaments. Les bloqueurs de canaux calciques subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450. La coadministration du diltiazem avec d'autres agents suivant la même voie de biotransformation peut en modifier la biodisponibilité. 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 pour être des inhibiteurs du système du cytochrome P450 sont les suivants : antifongiques du type azole, cimétidine, cyclosporine, érythromycine, quinidine, warfarine.

Les médicaments connus pour être des inducteurs du système du cytochrome P450 sont les suivants : phénobarbital, phénytoïne, rifampine.

Les médicaments connus pour être transformés par le système du cytochrome P450 sont les suivants : benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terfénaire, théophylline.

<b>Tableau 1– Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles</b>			
<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Alpha-bloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem et d'un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme 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 de canaux calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des bloqueurs de canaux calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des 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 brève métabolisées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T,	Effet	L'administration concomitante de diltiazem et



<b>Tableau 1– Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles</b>			
<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	EC	arythmogène ↑ exposition au propranolol	d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels 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 synergique 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.
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné 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 posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H <sub>2</sub> (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C <sub>max</sub> ) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour, et une dose unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Cet effet pourrait être induit par l'inhibition du cytochrome P450 hépatique, action connue de la cimétidine, car le système du cytochrome P450 est responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une

<b>Tableau 1– Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles</b>			
<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine 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 spécifiques	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. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de verapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ niveau sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques 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

<b>Tableau 1– Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles</b>			
<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet anti-arythmique	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.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à action brève ou prolongée	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 des canaux calciques. Chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite est requise. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été rapportés lors de la coadministration d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem et des décès sont survenus chez des patients traités à la simvastatine. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, on devrait considérer une réduction de la dose de la statine. Dans une étude portant sur 10 volontaires sains traités à qui on a administré 20 mg de simvastatine après un traitement de 2 semaines avec le diltiazem à 240 mg, on a observé une augmentation significative de la C <sub>max</sub> moyenne

<b>Tableau 1– Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles</b>			
<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			(3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.

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

**Autres bloqueurs de canaux calciques** (vérapamil, nifédipine): Une expérience clinique limitée semble indiquer que dans certaines affections graves ne répondant pas de façon satisfaisante au vérapamil ou à la nifédipine, l'association du diltiazem avec l'un de ces produits peut s'avérer bénéfique.

### **Interactions médicament-aliment**

#### **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 suite à une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

#### **Jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques du 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 pour une éventuelle augmentation des effets indésirables du diltiazem comme des maux de tête, des battements de cœur irréguliers, un œdème, un gain de poids inexplicable 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 de canaux calciques en saturant les canaux calciques de calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour traiter la toxicité aiguë sévère due au verapamil. Il est recommandé de contrôler l'efficacité du traitement par bloqueur de canaux calciques lors de l'administration concomitante avec des produits contenant du calcium.

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

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

#### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Profil d'innocuité globale du diltiazem**

Dans des essais cliniques du diltiazem regroupant plus de 3300 patients, les effets indésirables le plus couramment observés ont été les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du 1<sup>er</sup> degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

On a signalé les manifestations indésirables suivantes à une fréquence inférieure à 1 % :

**Cardiovasculaires** : angor, anomalies à l'ECG, arythmie, bloc AV (du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré), bloc de branche, extrasystoles ventriculaires, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, syncope, tachycardie.

**Dermatologiques** : pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

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

**Troubles gastrointestinaux** : anorexie, constipation, diarrhée, dysgueusie, gain de poids, sécheresse de la bouche, soif, vomissements.

**Troubles généraux et aspect du site d'administration**: Malaise (signalé comme un effet indésirable courant), douleur ostéo-articulaire.

**Investigations**: élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE, lésions hépatiques).

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

**Troubles du système nerveux et psychiatriques**: acouphènes, amnésie, anomalie de la démarche, dépression, hallucinations, insomnie, modification de la personnalité, nervosité, paresthésie, rêves anormaux, somnolence, tremblements.

**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.

La pharmacovigilance après la mise sur le marché a mis en évidence des cas peu fréquents des effets suivants chez les patients prenant le diltiazem : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque

congestive, pustulose exanthématique généralisée aiguë, alopecie, hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (de type 1 ou 2), angio-œdème, œdème de Quincke, vascularite, érythème multiforme, dermatite exfoliative, symptômes extrapyramidaux, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, hyperplasie gingivale, gynécomastie, anémie hémolytique, hépatite, allongement du temps de saignement, leucopénie, changements d'humeur (y compris dépression), purpura, rétinopathie, syndrome de Stevens-Johnson et thrombocytopenie, transpiration, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposées au soleil).

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. On a signalé un certain nombre de cas bien documentés d'éruptions cutanées généralisées appelées vascularite leucocytoclasique. Cependant, on n'a pas encore établi une relation de cause à effet entre ces événements et le traitement par le diltiazem.

### **Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem)**

**Hypertension artérielle :** On a procédé à une évaluation de l'innocuité du produit dans des études contrôlées par placebo portant sur 345 patients hypertendus (Teva-Diltiazem HCl ER Capsules  $n = 243$ ; placebo  $n = 102$ ) traités par Teva-Diltiazem HCl ER Capsules à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus couramment observés ont été : céphalées (13 %), œdème (5 %), troubles gastro-intestinaux (5 %), douleurs (4 %), vasodilatation (3 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %) et palpitations (2 %).

Les pourcentages d'effets secondaires signalés par système ont été les suivants :

**Cardiovasculaire :** œdème, notamment œdème périphérique (5 %), vasodilatation, notamment hypotension, syncope et bouffées vasomotrices (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

**Système nerveux central :** céphalées (13 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %), raideur du cou (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).

**Appareil digestif :** troubles gastro-intestinaux, y compris dyspepsie, nausées (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), sécheresse de la bouche (1 %).

**Autres :** douleurs (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réactions allergiques (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

Les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients sous placebo dans ces essais cliniques ont été : céphalées (17 %), œdème (3 %), troubles gastro-intestinaux (2 %), douleurs (5 %), vasodilatation (1 %), asthénie (6 %), étourdissements (4 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), dyspnée (1 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %).

**Angine de poitrine :** L'innocuité de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules a été évaluée chez 158 patients atteints d'une angine de poitrine chronique stable et traités avec Teva-Diltiazem HCl ER Capsules à des doses de 120 à 360 mg par jour, et chez 50 patients traités par un placebo. Trente-trois pour cent (33 %) des patients traités par Teva-Diltiazem HCl ER Capsules ont présenté un

ou plusieurs effets indésirables, par rapport à 18 % dans le groupe placebo. L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 3 patients qui recevaient Teva-Diltiazem HCl ER Capsules à 240 mg par jour. Les manifestations indésirables les plus courantes étaient les suivantes : céphalées (8 %), douleurs (4 %), étourdissements (3 %) et œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages d'effets secondaires signalés par système ont été les suivants :

**Cardiovasculaire** : œdème périphérique (1,8 %), palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %).

**Système nerveux central** : céphalées (8,2 %), asthénie (0,6 %), étourdissements (3,1 %).

**Appareil digestif** : constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).

**Autres** : douleurs (3,7 %), pharyngite (1,8 %), augmentation de la toux (1,2 %), goutte (1,2 %), éruptions cutanées (1,2 %), hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infections (0,6 %).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

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

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

Les effets observés après surdosage par le diltiazem comprenaient : bradycardie, hypotension, bloc et insuffisance cardiaque. Dans la plupart des cas de surdosage, on a décrit un certain nombre de mesures médicales de soutien, et/ou l'administration de médicaments. La bradycardie et le bloc cardiaque ont fréquemment répondu de façon favorable à l'administration d'atropine; mais on a aussi souvent utilisé la stimulation cardiaque pour traiter le bloc cardiaque. Pour maintenir la tension artérielle, on a administré des liquides et des vasopresseurs; dans les cas d'insuffisance cardiaque, on a administré des agents inotropes. De plus, certains patients ont reçu un traitement de ventilation assistée, de lavage d'estomac, de charbon activé et de calcium i.v.

L'administration de calcium par voie intraveineuse en vue de corriger les effets pharmacologiques du surdosage de diltiazem n'est pas toujours efficace. Dans quelques cas signalés où le surdosage par des bloqueurs de canaux calciques ayant entraîné une hypotension et une bradycardie était initialement réfractaire à l'atropine, on a obtenu une meilleure réponse à l'atropine après l'administration de calcium par voie i.v. Dans certains cas, le calcium i.v. a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 5 minutes, puis de façon répétée toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a également été administré en perfusion continue à raison de 2 g l'heure pendant 10 heures. Des perfusions de calcium pendant 24 heures ou plus peuvent être nécessaires. Il faut surveiller les patients en vue de détecter tout signe d'hypercalcémie.

Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, on devra utiliser des mesures de soutien appropriées, accompagnées d'un lavage gastrique. On peut envisager les mesures suivantes :

**Bradycardie**

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

**Bloc AV de degré élevé**

Même traitement que pour la bradycardie. Un bloc AV du 3<sup>e</sup> degré persistant doit être traité par stimulation cardiaque.

**Insuffisance cardiaque**

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

**Hypotension**

Vasopresseurs (p. ex., dopamine ou noradrénaline). Le traitement et la posologie dépendront de la gravité de la situation clinique ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les capsules de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules ne doivent pas être croquées ni écrasées. Teva-Diltiazem HCl ER Capsules ne s'est pas avéré être bioéquivalent aux autres formes de diltiazem (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

**Hypertension artérielle :** En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg 1 fois/jour; cependant, certains patients répondent à la dose de 120 mg 1 fois/jour. L'effet antihypertenseur maximal s'observe généralement après 2 à 4 semaines de traitement; des ajustements posologiques doivent donc être effectués en conséquence.

La dose maximale est de 360 mg par jour.

Il se peut qu'on doive ajuster la dose de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules ou celle des antihypertenseurs concomitants quand on ajoute un produit à un autre. Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS concernant l'association à des bêta-bloquants.

**Angine de poitrine :** Les doses utilisées dans le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustées selon les besoins du patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg 1 fois par jour. Il se peut que certains patients répondent à des doses plus élevées pouvant atteindre 360 mg 1 fois par jour. Si un ajustement posologique est nécessaire, il doit s'effectuer sur une période de 7 à 14 jours.

L'expérience clinique avec des doses supérieures à 360 mg est limitée. Cependant, la fréquence des manifestations indésirables s'accroît à mesure qu'augmente la dose; la relation dose-effet est la plus forte dans les cas de bloc AV du 1<sup>er</sup> degré, d'étourdissements et de bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

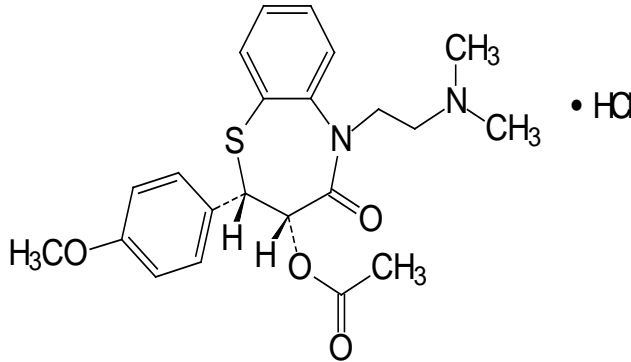


## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :

Le nom chimique du chlorhydrate de diltiazem est le suivant : (+)-acétate de (diméthylamino-2 éthyl)-5 cis-(méthoxy-4 phényl)- 2 oxo-4 dihydro-2,3 5H-benzothiazépine-1,5 yle-3 chlorhydrate.

### Formule développée :



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

**Poids moléculaire :** 450,98

### Description :

Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé à saveur amère. Il est soluble dans l'eau, le méthanol et le chloroforme.

### Composition :

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules contient aussi : cellulose microcristalline NF, stéarate de sucrose, eudragit, povidone USP, talc USP, stéarate de magnésium NF, hydroxypropylméthylcellulose USP, dioxyde de titane USP, polysorbate NF, siméthicone USP, gélatine NF, oxyde de fer noir USP.

Les différentes concentrations de Teva-Diltiazem HCl ER Capsules peuvent aussi contenir un ou plusieurs des colorants suivants : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 28, FD&C vert n° 3.

### Entreposage :

Conserver à une température entre 15 et 30°C. Garder à l'abri de toute humidité excessive.

## PRÉSENTATION

Teva-Diltiazem HCl ER Capsules (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération prolongée est offert aux concentrations suivantes.

Les capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dosées à 120 mg sont offertes en flacons de 100. Une capsule lavande/lavande à libération prolongée porte, à l'encre blanche, l'inscription «Dilt HCl ER 120 ».

Les capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dosées à 180 mg sont offertes en flacons de 100. Une capsule vert bleuâtre/blanche à libération prolongée porte, à l'encre noire, l'inscription «Dilt HCl ER 180 ».

Les capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dosées à 240 mg sont offertes en flacons de 100. Une capsule lavande/vert bleuâtre à libération prolongée porte, à l'encre blanche, l'inscription «Dilt HCl ER 240 ».

Les capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dosées à 300 mg sont offertes en flacons de 100. Une capsule lavande/blanche à libération prolongée porte, à l'encre noire, l'inscription. «Dilt HCl ER 300 ».

Les capsules Teva-Diltiazem HCl ER Capsules dosées à 360 mg sont offertes en flacons de 100. Une capsule vert bleuâtre/vert bleuâtre à libération prolongée porte, à l'encre blanche, l'inscription «Dilt HCl ER 360 ».

## PHARMACOLOGIE

### **Observations *in vitro***

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

Des études portant sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À des doses peu élevées ( $1,1 \times 10^{-7}$  M), le diltiazem a réduit la force contractile du muscle papillaire chez le cobaye sans produire d'effet manifeste sur le potentiel d'action. Cependant, aux concentrations plus élevées ( $1,1 \times 10^{-5}$  M), on a observé une baisse de la tension contractile ainsi que de la valeur dp/dt maximale. Lors d'études menées avec des cœurs isolés perfusés de rat, on a observé que le diltiazem ( $10^{-6}$  M) réduit la contractilité sans avoir d'effet sur la durée du potentiel d'action ni sur le potentiel de membrane au repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour produire la relaxation du muscle lisse et la vasodilatation est significativement inférieure à celle requise pour produire un effet inotrope négatif.

### **Observations *in vivo***

D'après les expériences effectuées avec des modèles chien à thorax ouvert et à thorax fermé, le diltiazem accroît le débit sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. L'administration du diltiazem par voie intraveineuse (100 µg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit sanguin coronarien, cet effet se manifestant surtout dans les grosses artères coronaires et dans les artères collatérales. On a aussi obtenu une augmentation du débit coronarien après l'administration du diltiazem dans les régions épicaudique et sous-endocardique, avec des modèles tant ischémiques que non ischémiques. On a également noté une baisse de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique liée à la dose ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction ventriculaire gauche tels que la PTDVG (pression télédiastolique ventriculaire gauche) ou la dp/dt VG.

La baisse tensionnelle obtenue avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct, sans l'aide d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques, d'une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques ou d'un blocage ganglionnaire sympathiques. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives déclenchées par la noradrénaline et l'angiotensine II.

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

## TOXICOLOGIE

<b>Toxicité aiguë</b>				
<b>Voie d'administration</b>	<b>Animal</b>	<b>Sexe</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>DL<sub>50</sub> Intervalle de confiance à 95 % (mg/kg)</b>
Orale	Souris	M et F	415-700	(343-736)
	Rat	M et F	560-810	(505-1004)
s.c.	Souris	M et F	260-550	(220-672)
i.p.	Souris	M et F	187	(165-211)
	Rat	M et F	211	(155-287)
i.v.	Souris	M et F	58-61	(52-69)
	Rat	M et F	38-39	(34-44)

Les effets toxiques sont survenus rapidement et la toxicité s'est manifestée notamment par la réduction de l'activité spontanée, le ptosis, l'horripilation, l'ataxie, l'abaissement du tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. La nécropsie macroscopique des animaux décédés et l'examen des survivants n'ont révélé aucune anomalie.

On a évalué la tolérabilité chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu par voie orale des doses de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. On a observé ataxie, désorientation, activité réduite, diurèse et mydriase à la dose de 25 mg/kg. À la dose de 50 mg/kg, on a aussi relevé une sédation marquée et des vomissements. À 100 mg/kg, il y a eu convulsions et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes ont été une baisse d'activité, une respiration accélérée, le ptyalisme et l'opisthotonos. L'un des deux lapins est mort à la dose de 300 mg/kg et les deux lapins du groupe 400 mg/kg sont morts.

### **Toxicité subaiguë**

On a administré oralement à des rats des doses de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie a augmenté chez les animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales liée au médicament dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Quand on a administré le médicament par voie intrapéritonéale à des rats à raison de 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, on a observé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales. La moitié des rats dans cette étude ont aussi manifesté une dégénérescence maculaire hyaloïdienne du cœur.

Des études de trente jours sur la toxicité subaiguë chez des chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales quand le diltiazem a été administré à raison de 25 mg/kg/jour par voie orale et à raison de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur les 5 ayant reçu 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

### **Toxicité chronique/Cancérogénicité**

Le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour à des souris femelles pendant une période de 21 mois. En raison d'un taux de survie moins élevé, les mâles avaient été retirés de l'étude au bout de 20 mois. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation de la fréquence des lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques liée au traitement.

Des rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un autre groupe a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. On a mis fin au traitement au bout de 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison du faible taux de survie. La prise de poids chez les femelles était plus marquée aux doses de 100 et 200 mg/kg, puis la consommation d'aliments était plus élevée chez les deux sexes à ces doses. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids hépatique chez les rats des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation reliée à la dose dans le cytoplasme hépatique des rats traités aux doses de 100 et 200 mg/kg/jour et sacrifiés au bout de 12 mois. On a observé des résultats semblables chez les animaux témoins et traités au bout de 24 mois. Les rats traités par le diltiazem n'ont présenté aucune augmentation de la fréquence des lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques.

Le diltiazem a été administré par voie orale à des chiens pendant 12 mois, aux doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Une suppression du gain pondéral liée à la dose était perceptible au bout de 6 mois.

### **Mutagénicité**

Aucun changement mutagène n'a été observé lors du test de recombinaison ni lors de deux tests d'Ames de mutagénicité inverse.

## ÉTUDES DE REPRODUCTION

### Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale aux doses supérieures à 50 mg/kg.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours parmi les jours 7 à 14	Incidence significativement plus élevée de fente palatine et de malformation des membres ou du tronc quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 12.  Prévalence plus élevée des malformations vertébrales quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 9.
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	Augmentation marquée de la mortalité fœtale aux doses de 12,5 mg/kg et plus. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours parmi les jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome dans les membres quand on a administré 50 mg/kg le jour 13.  Des malformations de la colonne vertébrale, à partir du thorax jusqu'au coccyx, et des malformations dans les côtes ont été observées quand on a administré une dose de 25 mg/kg ou plus le jour 9.

### Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés chez la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux de mortalité élevé aux doses de 200 et 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours parmi les jours 9 à 14	Incidence considérable de malformations squelettiques, notamment des vertèbres et des sternèbres, quand on a administré 400 mg/kg le jour 11. Œdème généralisé, queue courte ou absente quand on a administré 600 mg/kg le jour 12.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Brachydactylie et hématome dans la patte avant et la queue, et mortalité élevée quand on a administré 80 mg/kg.
Intrapéritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome dans la patte avant, difformités de la queue et mortalité fœtale élevée.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours parmi les jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté le jour 11, a atteint 100 % le jour 12, puis a diminué par la suite. L'administration de 80 mg/kg les jours 13 et 14 a provoqué des difformités aux membres et à la queue. L'administration de 80 mg/kg le jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours parmi les jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

## Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	Augmentation considérable des malformations squelettiques quand on a administré 35 mg/kg. Avortement spontané chez toutes les femelles gravides entre les jours 21 et 25 de la gestation quand on a administré 70 mg/kg.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a beaucoup augmenté à la dose de 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à celle de 25 mg/kg. La dose de 12,5 mg/kg a provoqué des anomalies squelettiques et des malformations externes. L'incidence n'était pas statistiquement significative en raison du nombre peu élevé de fœtus ayant survécu.

Dans des études de fécondité, on a administré par voie orale à des rats femelles des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg. Dans le groupe sous 100 mg/kg, le nombre d'accouplements fructueux était moins élevé. Néanmoins, le pourcentage global de femelles gravides et le temps précoïtal moyen étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à raison de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du 14<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour dans le postpartum. Le diltiazem a été associé à une baisse du poids initial et du taux de survie des ratons. Il y a eu dystocie à la dose de 100 mg/kg/jour. Des malformations de la rétine et de la langue ont été plus fréquentes dans la progéniture des groupes recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson JL *et al.* Comparative effects of diltiazem, propranolol and placebo on exercise performance using radionuclide ventriculography in patients with symptomatic coronary artery disease: Results of a double-blind, randomized, crossover study. *Am. Heart J.*, 1984;107(4): 698-706.
2. Bourassa MG *et al.* Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans. *Chest*, 1980;78:224-230.
3. Eradiri O, Midha KK. Use of parent drug and metabolite data in bioavailability assessment of a novel diltiazem HCl once-daily product. *Pharmaceutical Research.*, 1995; 12(12):2071-2074.
4. Frishman WH *et al.* Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild to moderate systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1987;59(6):615-623.
5. Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann. Int. Med.*, 1983;99:794-795.
6. Josephson MA *et al.* Hemodynamic and metabolic effects of diltiazem during coronary sinus pacing with particular reference to left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.*, 1985;55:286-290.
7. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, Burford RG. Clinical efficacy of force titrated doses of diltiazem extended release. A placebo controlled study. *AJH* 1995; 8:282-286.
8. Massie B *et al.* Diltiazem and propranolol in mild to moderate essential hypertension as monotherapy or with hydrochlorothiazide. *Ann. Int. Med.*, 1987;107:150-157.
9. Moser M *et al.* Comparative effects of diltiazem and hydrochlorothiazide in blacks with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1985;55(16):101H-104H.
10. Pool PE *et al.* Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: A multicenter, randomized placebo-controlled trial. *Am J. Cardiol.*, 1986;5:212-217.
11. Swartz S. Endocrine and vascular responses in hypertensive patients to long-term treatment with diltiazem. *J. Cardiovasc Pharmacol.*, 1987;9(4):391-395.
12. Szlachcic J *et al.* Diltiazem versus propranolol in essential hypertension: Responses of rest and exercise blood pressure and effects on exercise capacity. *Am. J. Cardiol.*, 1987;59:393-399.
13. Weir MR *et al.* Sustained-release diltiazem compared with atenolol monotherapy for mild to moderate systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1987;60:361-411.
14. Zawada ET *et al.* Renal-metabolic consequences of antihypertensive therapy with diltiazem versus hydrochlorothiazide. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1987;13(2):72-77.
15. Zelis RR *et al.* The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am. J. Cardiol.*, 1982;49:529-532



**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**  
**TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES**  
**Capsules de chlorhydrate de diltiazem USP à libération  
prolongée**

Lisez ce feuillet attentivement avant de commencer votre traitement au TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions sur votre traitement ou sur votre état, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES est prescrit pour :

- traiter l'**hypertension** légère ou modérée;
- traiter l'intolérance à l'effort causée par l'**angine de poitrine** (douleur au thorax).

Normalement, le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES est utilisé quand les autres traitements antihypertenseurs ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.

**Les effets de ce médicament :**

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES dilate les artères et, ce faisant, abaisse la pression artérielle.

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas de TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mmHg);
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous prenez un médicament appelé dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.

**L'ingrédient médicinal est :**

Chlorhydrate de diltiazem

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Oxyde de fer, eudragit, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate, povidone, siméthicone, stéarate de sucrose, talc, dioxyde de titane.

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES peut également contenir un ou plusieurs des colorants suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C n° 28, AD&C vert n° 3.

**Les formes posologiques sont :**

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES si :**

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un des ingrédients non médicinaux du TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES;
- votre pression artérielle est très basse;
- vous avez déjà eu une réaction indésirable ou inhabituelle à un médicament contenant du diltiazem;
- vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez 65 ans ou plus.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. Indiquez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits du genre. Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut qu'il faille surveiller de plus près votre état ainsi que la dose qu'on vous a prescrite.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- certains antibiotiques incompatibles avec le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES, comme l'érythromycine et la rifampine (consultez votre pharmacien si vous n'êtes pas certain);
- les somnifères tels les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- d'autres médicaments pour la pression artérielle (antagonistes alpha, bêta-bloquants);
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil;
- les anesthésiques;
- le lithium et l'imipramine utilisés pour traiter certains troubles mentaux;
- les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins (nitrates à action rapide ou prolongée);
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- la warfarine utilisée comme anticoagulant;
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- la théophylline, utilisée dans le traitement des troubles respiratoires;

- la terféoadine ou la ranitidine, utilisée dans le traitement des allergies;
- les médicaments qui sont indiqués dans le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine, et qui amplifieraient les effets du TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES;
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les médicaments contre l'inflammation : corticostéroïdes et méthylprednisolone;
- le dantrolène, utilisé dans le traitement des spasmes musculaires graves et des fortes fièvres.

**L'alcool** peut causer une diminution de la pression artérielle et des étourdissements lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout. Ces effets se produisent surtout après la première dose et après une augmentation de la dose. Avisez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses ou des évanouissements, si votre pression artérielle baisse ou si votre fréquence cardiaque augmente.

Une consommation trop fréquente de **jus de pamplemousse** durant le traitement au TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicé et des douleurs thoraciques. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera alors peut-être de ne pas consommer de jus de pamplemousse.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

-N'omettez aucune dose et ne prenez pas de dose supplémentaire, sauf sur indication du médecin. Si vous ne comprenez pas bien le mode d'emploi, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES en suivant très exactement les directives de votre médecin.

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES se prend une fois par jour, à peu près au même moment de la journée.

Il NE FAUT PAS mâcher ou écraser les capsules de TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES.

#### Dose habituelle pour un adulte :

##### **Hypertension**

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

Une dose de 120 mg par jour est parfois prescrite.

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

##### **Angine de poitrine**

La posologie doit être individualisée.

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

La dose peut être augmentée, lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez en tout temps les directives de votre médecin.

##### **Surdose :**

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée :

Si vous omettez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous le pouvez. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et continuez simplement votre horaire habituel.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles sont :

- maux de tête, étourdissements, malaises;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensations de chaleur;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle;
- problèmes d'estomac.

Le TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES peut fausser les résultats des analyses sanguines. C'est votre médecin qui décidera du meilleur moment pour faire les analyses sanguines et qui interprétera les résultats.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
<b>Chute de la pression artérielle :</b> étourdissements, évanouissements et sensations ébrieuses. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
<b>Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides.</b>		√	
<b>Œdème périphérique :</b> enflure des chevilles.	√		
<b>Infection des voies respiratoires :</b> pharyngite, rhinite.		√	
<b>Réaction allergique :</b> rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Dépression :</b> baisse d'humeur, perte d'intérêt dans les activités habituelles, altération du sommeil et de l'appétit.	√		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Blocage cardiaque :</b> anomalie du système électrique du cœur qui cause des vertiges, des évanouissements et des pulsations irrégulières.			√
<b>Crise cardiaque :</b> essoufflement, douleur à la poitrine.			√
<b>Angine de poitrine :</b> Douleur à la poitrine.		√	
<b>Insuffisance cardiaque :</b> essoufflement, enflure des jambes et intolérance à l'effort.		√	
<b>Troubles oculaires :</b> baisse de la vision, irritation, douleur et rougeur.	√		
<b>Hyperglycémie:</b> miction fréquente, sensations de soif et de faim fréquentes.	√		
<b>Rare</b>			
<b>Maladie du foie :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
<b>Inconnu</b>			
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité) :</b> toute combinaison des symptômes suivants tels que rash qui démange, rougeurs, ampoules et desquamation (peau qui pèle) dans la région des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, d'un jaunissement de la peau ou des yeux, et d'une urine foncée.			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DILTIAZEM HCLER CAPSULES, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les capsules de TEVA-DILTIAZEM HCL ER CAPSULES à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et à l'abri de l'humidité. **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois (3) façons suivantes :

En ligne [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou

- par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec les promoteurs à l'adresse suivante :

Distribué par :  
Teva Canada Ltd.  
30 Novapharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Fabriqué par:  
Valeant Canada S.E.C.  
2150 boulevard St\_Elzear ouest  
Laval, Québec H7L 4A8

Ce feuillet a été préparé par Valeant Canada S.E.C.

Dernière révision : le 10 février 2016