

## **MONOGRAPHIE**

**PrTIAZAC® XC**

**(chlorhydrate de diltiazem)**

**Comprimés à libération prolongée**

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

**Antihypertenseur/Antiangineux**

**Nom :**

Valeant Canada S.E.C.

**Adresse :**

2150, boul. Saint-Elzéar Ouest

Laval, QC

H7L 4A8

**N° de contrôle : 238542**

**Date de révision :**

02 novembre 2020

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	
Renseignements sommaires sur le produit.....	2
Indications et utilisation clinique.....	2
Contre-indications.....	3
Mises en garde et précautions.....	3
Effets indésirables.....	7
Interactions médicamenteuses .....	10
Posologie et administration .....	17
Surdosage .....	18
Mode d'action et pharmacologie clinique.....	19
Entreposage et stabilité .....	24
Formes posologiques, composition et conditionnement .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	
Renseignements pharmaceutiques .....	25
Essais cliniques.....	26
Pharmacologie détaillée .....	27
Toxicologie.....	29
Références .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>35</b>

**TIAZAC® XC**  
**(chlorhydrate de diltiazem)**  
**Comprimés à libération prolongée**  
**Antihypertenseur/Antiangineux**

**PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

**Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Orale	Comprimés : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg.	cire de carnauba, silice sublimée, croscarmellose sodique, eudragit, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, cire microcristalline, polydextrose, polyéthylèneglycol, polysorbate, povidone, amidon pré-gélatinisé, siméthicone, glycolate d'amidon sodique, stéarate de sucrose, talc et dioxyde de titane.

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.*

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Hypertension essentielle :**

Pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. Il doit être administré une fois par jour au coucher.

TIAZAC® XC (chlorhydrate de diltiazem) 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 indésirables inacceptables.

L'innocuité de l'administration concomitante de TIAZAC XC et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

Aucune étude de morbidité ou de mortalité n'a été menée pour appuyer l'utilisation de TIAZAC XC (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, SECTION pharmacodynamique).

### **Angine chronique stable :**

Pour le traitement de l'angine 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.

TIAZAC XC peut être essayé en association avec des bêta-bloquants chez les patients présentant une angine 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 et précautions).

Comme l'innocuité et l'efficacité de TIAZAC XC dans le traitement de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son utilisation dans ces indications n'est pas recommandée.

### **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.

### **Pédiatrie**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

TIAZAC XC (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 3<sup>e</sup> degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- les patients ayant une hypersensibilité connue au diltiazem;
- les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- Les patients avec bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute)
- les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;
- les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Chez l'animal, on a observé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation;
- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène;
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Conduction cardiaque**

TIAZAC XC (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 (voir également les CONTRE-INDICATIONS).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients utilisant du diltiazem à des doses thérapeutiques. Les patients plus à risque semblent avoir une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère.

Avant l'anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé de la poursuite du traitement par le diltiazem. La dépression de la contractilité cardiaque, de la conductivité et de l'automatisme, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, les anesthésiques peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques

Les patients présentant une fraction d'éjection réduite après un infarctus sont particulièrement à risque de souffrir d'insuffisance cardiaque suite à un traitement au diltiazem. On doit donc éviter d'administrer le diltiazem chez les patients présentant une fraction d'éjection considérablement réduite.

### **Hypotension**

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

### **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.

### **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.

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

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. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

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.

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.

### **Populations particulières :**

#### **Insuffisance hépatique ou rénale**

En raison de l'importance du métabolisme de TIAZAC XC (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).

#### **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 TIAZAC XC 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.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables au médicament

Dans des essais cliniques sur le 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 %).

### Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

**Hypertension :** Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquents qui ont été rapportés lors d'essais sur l'hypertension artérielle contrôlés par placebo chez des patients ayant reçu jusqu'à 360 mg de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée (posologie unique quotidienne).

**Tableau 2 - Effets indésirables > 1 % :**

**Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée  
Administration une fois par jour en soirée  
Essais sur l'hypertension contrôlés par placebo**

Effets indésirables	<u>Placebo</u>	<u>Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée</u>
	n = 69 n <sup>bre</sup> pts (%)	120 à 360 mg n = 238 n <sup>bre</sup> pts (%)
Céphalées	10 (15)	29 (12)
Œdème des membres inférieurs	4 (6)	9 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (3)	12 (5)
Nasopharyngite	1 (1)	7 (3)
Sinusite	2 (3)	7 (3)

**Angine de poitrine :** Dans l'essai clinique sur l'angine de poitrine, le profil d'effets indésirables de TIAZAC XC était semblable à celui décrit précédemment avec TIAZAC XC et les autres formulations de chlorhydrate de diltiazem. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont été rapportés chez les patients prenant TIAZAC XC sont présentés au tableau 3.

**Tableau 3 - Effets indésirables survenant chez au moins 1 % des patients :  
Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée  
Administration une fois par jour en soirée  
Essai sur l'angine de poitrine contrôlé par placebo**

Effets indésirables	<u>Placebo</u>	<u>Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée</u>
	n = 61 n <sup>bre</sup> pts (%)	180, 360 et 420 mg n = 250 n <sup>bre</sup> pts (%)
Œdème des membres inférieurs	2 (3,3)	17 (6,8)
Étourdissements	0 (0)	16 (6,4)
Fatigue	3 (4,9)	12 (4,8)
Bradycardie	0 (0)	9 (3,6)
Bloc auriculoventriculaire du 1 <sup>er</sup> degré	0 (0)	8 (3,2)
Toux	0 (0)	5 (2,0)

**Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

*Les données suivantes sont divisées en deux parties. La première représente les effets indésirables peu courants < 1 % observés durant les essais cliniques de TIAZAC XC. La deuxième reflète les effets indésirables peu courants < 1 % observés avec les autres préparations de diltiazem.*

**On a rapporté avec une incidence de moins de 1 % les effets indésirables suivants reliés au traitement durant l'essai clinique de TIAZAC XC :**

**Troubles cardiovasculaires :** bloc auriculoventriculaire du 1<sup>er</sup> degré, palpitations

**Troubles oculaires :** opacités mobiles dans le corps vitré, diplopie

**Troubles gastro-intestinaux :** dyspepsie, nausées

**Troubles généraux et aspect du site d'administration :** se sentir agité, gonflement articulaire, léthargie, enflure du cou, œdème n.s.a., enflure périphérique, enflure n.s.a.

**Investigations :** augmentation de l'aspartate aminotransférase

**Troubles du système nerveux et psychiatriques :** étourdissements (les vertiges), céphalées



d'origine sinusale

**Troubles rénaux et urinaires :** pollakiurie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée n.s.a.

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** dermatite n.s.a., érythème n.s.a., œdème facial, prurit n.s.a., éruption généralisée.

**Troubles vasculaires :** bouffées vasomotrices

**En outre, on a signalé les manifestations indésirables suivantes à une fréquence inférieure à 1 % avec d'autres préparations de diltiazem :**

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

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

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

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

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

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

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** malaise (signalé comme un effet indésirable courant), douleur ostéo-articulaire.

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

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

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

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

**Troubles vasculaires :** hypotension orthostatique.

## **Surveillance post-commercialisation**

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

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

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

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

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

Affections gastro-intestinales: hyperplasie gingivale

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

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

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

Affections hépatobiliaires: hépatite

Troubles rénaux: lésion / insuffisance rénale aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins: gynécomastie

Troubles oculaires: rétine détachée, rétinopathie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: myopathie

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

établir.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Aperçu**

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 et rifampicine.

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

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Acide acétylsalicylique ou autres anti-agrégants plaquettaires (p. ex., cilostazole, ticagrélor)	T	↑ hémorragies	En raison d'un risque accru d'hémorragie dû à des effets potentiellement additifs sur l'agrégation plaquettaire, l'administration d'acétylsalicylates ou d'anti-agrégants plaquettaires en concomitance avec du diltiazem doit être entreprise avec prudence.
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.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles**

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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 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.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles**

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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 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 (méthylpredni- solone)	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.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles**

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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 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.
Érythromycine	EC	↑ exposition à l'érythromycine	On devrait éviter d'utiliser l'érythromycine chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A, incluant le diltiazem. Une analyse mentionnée dans la littérature indique que le risque de mort subite augmente chez ceux qui prennent actuellement de l'érythromycine (taux de fréquence = 2,01; IC à 95 % CI = 1,08 à 3,75) et que ce risque augmente davantage chez ceux qui utilisent concurrentement des inhibiteurs du CYP3A (5,35; IC à 95 % = 1,72 à 16,64), incluant le diltiazem. Une analyse de cohorte a révélé un décès pour 106 personnes-années traitées par diltiazem.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles**

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine.	Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le diltiazem ou le vérapamil lorsque l'ivabradine est utilisée.  Des effets additifs sont causés par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui font baisser le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) en inhibant le CYP3A4. Cela pourrait entraîner une diminution exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir CONTRE-INDICATIONS).
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.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
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. 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.



<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	<p>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.</p> <p>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 (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.</p>
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension	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. 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

### **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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le système de libération prolongée du TIAZAC XC (chlorhydrate de diltiazem) est conçu pour avoir son effet antihypertenseur maximal le matin lorsqu'il est pris au coucher. TIAZAC XC devrait donc être administré une fois par jour au coucher. TIAZAC XC peut être pris avec ou sans aliments, mais il devrait toujours être pris de la même manière. Il ne doit pas être croqué ni écrasé.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Hypertension :**

En monothérapie, la dose initiale habituelle pour l'hypertension est de 180 à 240 mg une fois par 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 et ne devrait pas être dépassée.

Il se peut qu'on doive ajuster la dose de TIAZAC XC 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 :**

On devrait déterminer la posologie selon la réponse du patient. Le traitement devrait débuter à une dose de 180 mg une fois par jour que l'on peut augmenter à intervalles de 7 à 14 jours si on n'obtient pas une réponse satisfaisante. On n'obtient pas nécessairement un effet anti-angineux plus marqué à des doses plus élevées. La dose maximale est de 360 mg une fois par jour.

TIAZAC XC peut être associé sans danger aux dérivés nitrés à courte ou longue durée d'action. Les patients peuvent prendre de la nitroglycérine sublinguale au besoin afin de prévenir des attaques angineuses aiguës durant le traitement au TIAZAC XC.

## **SURDOSAGE**

Le surdosage au diltiazem entraîne une toxicité cardiovasculaire et systémique et peut être fatal. L'ingestion de la préparation à libération contrôlée comme TIAZAC XC peut retarder l'apparition des effets toxiques. Les effets observés après surdosage par le diltiazem comprenaient : hypotension prononcée pouvant mener au collapsus, lésion rénale, bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, arrêt sinusal, trouble de conduction auriculo-ventriculaire, et arrêt cardiaque. L'état mental des patients présentant une hypotension est rarement affecté bien qu'ils puissent être somnolents ou comateux. Une hypoxie pourrait être causée par une lésion pulmonaire non cardiogénique résultant d'une vasodilatation précapillaire. Des troubles de la motilité intestinale peuvent causer un iléus. Les patients sont souvent hyperglycémiques en raison de problèmes dans la libération de l'insuline. Des décès peuvent survenir suite à un surdosage important et chez les patients souffrant de cardiopathies concomitantes ou ayant ingéré conjointement d'autres substances cardiotoxiques.

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

Les patients présentant des symptômes graves d'empoisonnement au diltiazem devraient recevoir de l'oxygène et être stabilisés de façon conventionnelle tout en s'assurant de maintenir le fonctionnement des voies aériennes et de rétablir la circulation. On devrait faire un électrocardiogramme et une analyse sanguine de routine incluant les électrolytes, le glucose et la détection usuelle de substances concomitantes.

Le vomissement provoqué est contre-indiqué. Les patients se présentant dans l'heure qui suit une surdose importante au diltiazem devraient recevoir un lavage d'estomac, suivi de charbon activé. Le lavage n'est pas indiqué chez les patients qui arrivent tard. On pourrait considérer une irrigation intestinale totale chez les patients ayant ingéré une forte dose de diltiazem à libération prolongée.

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 :**

L'administration d'atropine et de soluté intraveineux pourrait suffire dans les cas de surdosage léger.

### **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 :**

Les sels de calcium par voie intraveineuse (devraient être évités chez les patients qui ont également pris de la digoxine). On peut utiliser les catécholamines vasopressives pour améliorer la contractilité cardiaque (adrénaline, dopamine, dobutamine, isoprotérénol) ou le tonus vasculaire (noradrénaline, adrénaline, dopamine). Des doses élevées d'insuline administrées avec du glucose ou du glucagon pourraient être efficaces chez les patients qui ne répondent pas aux catécholamines.

Les bloqueurs de canaux calciques à libération prolongée peuvent retarder l'apparition des effets toxiques et, lorsqu'ils se manifestent, ces effets toxiques peuvent durer plusieurs jours. Les patients qui présentent des symptômes suite à l'ingestion de TIAZAC XC devraient être traités et suivis jusqu'à ce que tous les symptômes de toxicité aient disparu. Les patients qui ne présentent aucun symptôme et dont les signes vitaux sont normaux durant une période d'observation de 24 heures peuvent quitter l'hôpital.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

TIAZAC XC (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) qui appartient à la classe de la benzothiazépine (non-dihydropyridinique).

### **Mode 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 :**

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 il s'agit probablement là aussi d'un effet vasodilatateur.

Dans l'angine causée par un spasme coronarien, le diltiazem augmente l'apport myocardique en oxygène en dilatant les petites et grosses artères coronaires et en inhibant le spasme coronarien à des doses ayant un faible effet inotrope négatif. L'augmentation du débit coronarien qui en résulte est accompagnée d'une diminution proportionnelle à la dose de la tension artérielle systémique et une diminution de la résistance périphérique.

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 TA résultant d'une baisse de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

## **Pharmacodynamique**

### **Hypertension :**

Dans une étude clinique à double insu, une formulation pour essai clinique de chlorhydrate de diltiazem avec le même enrobage de billes que le TIAZAC XC, administrée chaque soir durant 7 semaines à des doses de 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg a été comparée à l'administration de 360 mg le matin. La dose de 540 mg n'est pas approuvée au Canada.

La baisse moyenne de la tension artérielle diastolique entre 6 h et 12 h, tel que mesurée par monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), dans le groupe ayant pris 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg en soirée était respectivement de 4,7, 8,9, 10,2 et 14,8 mm Hg, corrigé par placebo. Ces baisses de la tension artérielle diastolique à toutes les doses étaient significativement différentes du groupe placebo et étaient reliées à la dose. Durant la période de 6 h à 12 h, la dose de 360 mg prise en soirée a résulté en une réduction plus marquée de 3,3 mm Hg de la TAD et qui était statistiquement significative comparé à la dose de 360 mg prise le matin.

Lorsque les changements dans la tension artérielle diastolique moyenne en position assise ont été évalués à 8 h, comparé aux valeurs initiales, on a noté les baisses suivantes : placebo 6,6 mm Hg; 120 mg en soirée 10,5 mm Hg; 240 mg en soirée 13,1 mm Hg; 360 mg en soirée 15,5 mm Hg; 540 mg en soirée 20,3 mm Hg, avec  $p < 0,0001$  pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Pour la dose de 360 mg du matin, une baisse moyenne de 10,8 mm Hg a été notée,  $p < 0,0001$ . Lors de la prise de la tension artérielle à 18 h, les baisses suivantes ont été notées : placebo 5,5 mm Hg; 120 mg en soirée 5,2 mm Hg; 240 mg en soirée 8,7 mm Hg; 360 mg en soirée 10,3 mm Hg; 540 mg en soirée 14,1 mm Hg, avec  $p < 0,0001$  pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Pour la dose de 360 mg du matin, une baisse moyenne de 13,1 mm Hg a été notée,  $p < 0,0001$ .

### **Angine de poitrine :**

Dans une étude à double insu portant sur 311 patients souffrant d'angine chronique stable, on a comparé des doses de 180, 360 et 420 mg administrées le soir d'une formulation pour essai clinique de TIAZAC XC au placebo et à une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 420 mg n'est pas approuvée au Canada. Toutes les doses administrées en soirée ont permis d'augmenter la tolérance à l'effort lorsque comparé au placebo après 21 heures, durant le creux plasmatique du diltiazem. L'effet médian, sans tenir compte du placebo, était de 20 à 28 secondes pour les trois doses; on n'a démontré aucune relation dose-effet, c.-à-d. que les doses plus élevées n'ont pas entraîné une augmentation

constante de la tolérance à l'effort. La dose de 360 mg administrée le matin a permis également d'améliorer la tolérance à l'effort lorsque mesuré 25 heures plus tard. Tel que prévu, l'effet était moins prononcé que les effets mesurés 21 heures après l'administration en soirée. L'effet de TIAZAC XC sur l'augmentation de la tolérance à l'effort était plus marqué au pic plasmatique plutôt qu'au creux.

### **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 pendant l'intensité d'exercice maximale est réduite. Les études menées jusqu'à maintenant, principalement chez des patients ayant une fonction ventriculaire normale, n'ont démontré aucun effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique du ventricule gauche.

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

Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 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 (jusqu'à 50 % dans certains cas).

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

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

#### **Distribution :**

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50 à 200 ng/mL. 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. Le diltiazem présente une pharmacocinétique non linéaire.

#### **Métabolisme :**

Les voies métaboliques du diltiazem 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 CYP 3A4 est la principale isoenzyme intervenant dans la N-

déméthylation. Le métabolite actif, 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.

**Excrétion :**

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.

**Comprimés TIAZAC XC :** Le système de libération prolongée de TIAZAC XC est conçu pour l'administration au coucher, résultant en des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem le matin.

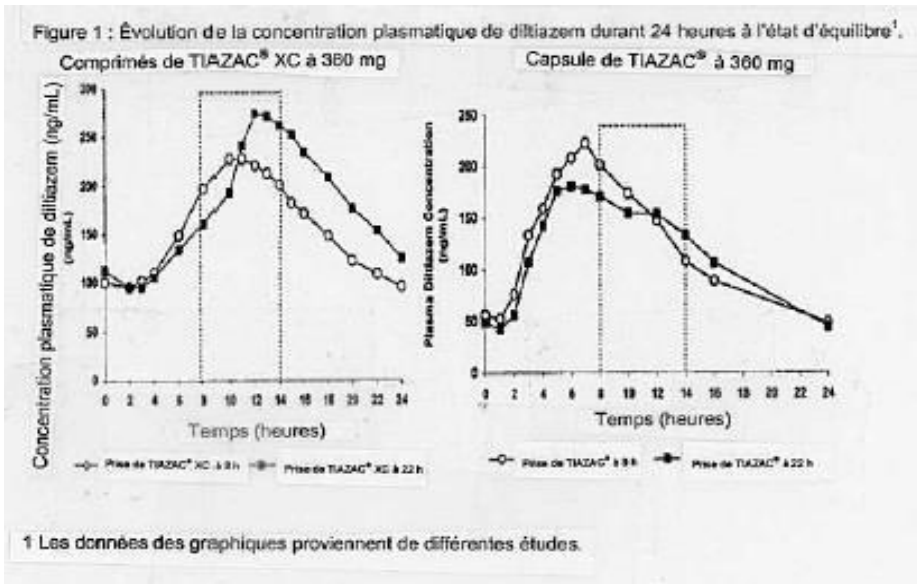
Dans une étude, on a décelé des concentrations plasmatiques de diltiazem 3 à 4 heures après l'administration au coucher de TIAZAC XC sur un estomac vide et des concentrations plasmatiques maximales entre 11 et 18 heures après l'administration. Après une dose unique, la biodisponibilité du diltiazem était de 2,5 % à 16 % durant les six premières heures. La demi-vie d'élimination apparente de TIAZAC XC après l'administration d'une ou de plusieurs doses a été de 6 à 9 heures.

Lorsque l'on a comparé une dose unique de comprimés TIAZAC XC à 360 mg administrée en soirée, et la même dose administrée le matin, on a constaté que l'exposition systémique et l'exposition maximale étaient respectivement 18 % et 11 % plus élevées avec l'administration en soirée. À l'état d'équilibre, l'administration en soirée a résulté en une exposition systémique et l'exposition maximale 22 % et 16 % plus élevée respectivement comparée à l'administration le matin.

Lorsque l'on a administré des doses uniques de comprimés TIAZAC XC à 360 mg le matin pour déterminer de possibles interactions avec les aliments, les rapports de moyennes entre nourri et à jeun étaient les suivants :  $ASC_{TAO}$  112,4 % (IC à 90 %; 101,2 à 124,9) et  $C_{max}$  104,0 % (IC à 90 %; 92,9 à 116,5) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bien que les comprimés de TIAZAC XC et les capsules de TIAZAC possèdent le même noyau de billes contenant du diltiazem pour libération immédiate, l'enrobage de polymère à libération contrôlée des billes est différent et, par conséquent, leur biodisponibilité est différente. En outre, dans la formulation TIAZAC, les billes de TIAZAC sont à l'intérieur d'une capsule de gélatine, alors que les billes du comprimé TIAZAC XC sont mélangées avec des billes de cire inertes et des excipients et ensuite pressées en comprimés.

L'évolution cinétique du diltiazem, telle qu'observée dans des études où l'on a évalué les comprimés de TIAZAC XC et les capsules de TIAZAC, est présentée à la figure 1.



Aucune étude ayant comparé directement la biodisponibilité relative des comprimés de TIAZAC XC et des capsules de TIAZAC n'est disponible.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Pédiatrie :**

Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de TIAZAC XC chez les enfants.

#### **Gériatrie :**

Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de TIAZAC XC chez les personnes âgées. On sait cependant qu'il faut être prudent lors de l'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans et plus). La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge.

#### **Sexe :**

Dans des études de pharmacocinétique chez des volontaires sains, on n'a noté aucune différence statistiquement significative entre les femmes et les hommes relativement à l'ASC ( $p = 0,099$ ) et la  $C_{max}$  ( $p = 0,295$ ).

#### **Race**

Aucune étude pharmacocinétique n'a évalué les effets de la race.

#### **Insuffisance hépatique :**

Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de TIAZAC XC chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### **Insuffisance rénale :**



Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de TIAZAC XC chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à une température entre 15 et 30 °C.

Garder à l'abri de toute humidité excessive et des températures supérieures à 30 °C.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés TIAZAC XC sont disponibles en teneurs de 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.

Les comprimés de TIAZAC XC contiennent du chlorhydrate de diltiazem. TIAZAC XC contient également : cellulose microcristalline, eudragit, povidone, stéarate de sucrose, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate, siméthicone, cire microcristalline, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique, croscarmellose sodique, silice sublimée, huile végétale hydrogénée, polydextrose, polyéthylène glycol, cire de carnauba

Les comprimés de TIAZAC XC (chlorhydrate de diltiazem) à libération prolongée sont disponibles dans les teneurs suivantes. Chaque comprimé pelliculé blanc est marqué en creux d'un B sur un côté et de la teneur sur l'autre.

Les comprimés TIAZAC XC dosés à 120 mg sont offerts en flacons de 90.

Les comprimés TIAZAC XC dosés à 180 mg sont offerts en flacons de 90.

Les comprimés TIAZAC XC dosés à 240 mg sont offerts en flacons de 90.

Les comprimés TIAZAC XC dosés à 300 mg sont offerts en flacons de 90.

Les comprimés TIAZAC XC dosés à 360 mg sont offerts en flacons de 90.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

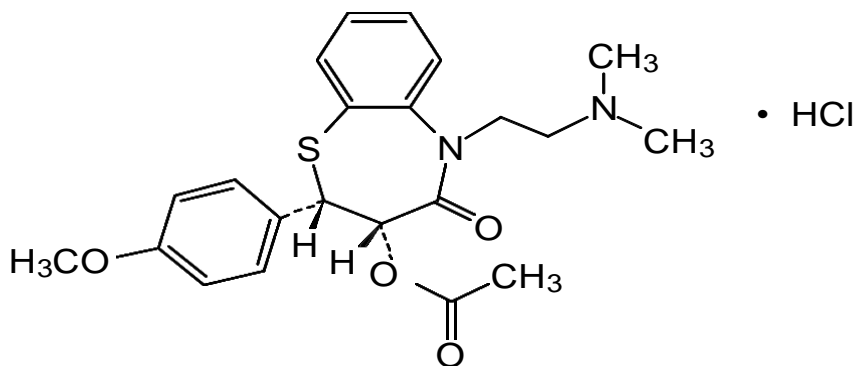
#### Substance pharmaceutique

*Nom propre :* Chlorhydrate de diltiazem

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

*Formule moléculaire et masse moléculaire :*  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$  MM : 450,98

*Formule développée :*



#### *Propriétés physicochimiques :*

Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline blanche dont la formule moléculaire est  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$  et le poids moléculaire est de 450,98. Le point de fusion est de 210 à 215 °C. Le chlorhydrate de diltiazem est facilement soluble dans l'eau, le chloroforme, l'acide formique et le méthanol. Il est modérément soluble dans l'alcool déshydraté et dans l'éther. Le pH du diltiazem est de 4,3 à 5,3 (solution à 1 %). La valeur du pKa est de 7,7.

Les comprimés de TIAZAC XC consistent en préparations à libération modifiée qui contiennent 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg ou 360 mg de chlorhydrate de diltiazem.

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Une étude clinique a été menée chez des sujets présentant une hypertension artérielle légère à modérée et une chez des sujets souffrant d'angine chronique stable.

Tableau 5

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
<b>Hypertension</b> Double-insu, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, à groupe parallèle, dose-effet.	Comprimé, orale, 13 semaines	478 randomisés, 429 ont complété l'étude	52,2 ans (26 à 75 ans)	63,4 % hommes
<b>Angine de poitrine</b> Double insu, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, à groupe parallèle, multicentrique, dose-effet	Comprimé, orale, 3 semaines	311 randomisés, 296 ont complété l'étude	63,2-65,4 par groupe de traitement (33-84 ans)	73,8-88,7 % homes par groupe de traitement

### Hypertension :

Dans une étude clinique à double insu, une formulation pour essai clinique de chlorhydrate de diltiazem avec le même enrobage de billes que le TIAZAC XC, administrée chaque soir durant 7 semaines à des doses de 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg, a été comparée à l'administration de 360 mg le matin. La dose de 540 mg n'est pas approuvée au Canada.

La baisse moyenne de la tension artérielle diastolique entre 6 h et 12 h, tel que mesurée par monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), dans le groupe ayant pris 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg en soirée était respectivement de 4,7, 8,9, 10,2 et 14,8 mm Hg, corrigé par placebo. Ces baisses de la tension artérielle diastolique à toutes les doses étaient significativement différentes du groupe placebo et étaient reliées à la dose. Durant la période de 6 h à 12 h, la dose de 360 mg prise en soirée a résulté en une réduction plus marquée de 3,3 mm Hg de la TAD et qui était statistiquement significative comparé à la dose de 360 mg prise le matin.

Lorsque les changements dans la tension artérielle diastolique moyenne en position assise ont été évalués à 8 h, comparé aux valeurs initiales, on a noté les baisses suivantes : placebo 6,6 mm Hg; 120 mg en soirée 10,5 mm Hg; 240 mg en soirée 13,1 mm Hg; 360 mg en soirée 15,5 mm Hg; 540 mg en soirée 20,3 mm Hg, avec  $p < 0,0001$  pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Pour la dose de 360 mg du matin, une baisse moyenne de 10,8 mm Hg a été notée,  $p < 0,0001$ . Lors de la prise de la tension artérielle à 18 h, les baisses suivantes ont été notées : placebo 5,5 mm Hg; 120 mg en soirée 5,2 mm Hg; 240 mg en soirée 8,7 mm Hg; 360 mg en soirée 10,3 mm Hg; 540 mg en soirée 14,1 mm Hg, avec  $p < 0,0001$  pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Pour la dose de 360 mg du matin, une baisse moyenne de 13,1 mm Hg a été notée,  $p < 0,0001$ .

### **Angine de poitrine :**

Dans une étude à double insu portant sur 311 patients souffrant d'angine chronique stable, on a comparé des doses de 180, 360 et 420 mg administrées le soir d'une formulation pour essai clinique de TIAZAC XC au placebo et à une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 420 mg n'est pas approuvée au Canada. Toutes les doses administrées en soirée ont permis d'augmenter la tolérance à l'effort lorsque comparé au placebo après 21 heures, durant le creux plasmatique du diltiazem. L'effet médian, sans tenir compte du placebo, était de 20 à 28 secondes pour les trois doses; on n'a démontré aucune relation dose-effet, c.-à-d. que les doses plus élevées n'ont pas entraîné une augmentation constante de la tolérance à l'effort. La dose de 360 mg administrée le matin a permis également d'améliorer la tolérance à l'effort lorsque mesuré 25 heures plus tard. Tel que prévu, l'effet était moins prononcé que les effets mesurés 21 heures après l'administration en soirée. L'effet de TIAZAC XC sur l'augmentation de la tolérance à l'effort était plus marqué au pic plasmatique plutôt qu'au creux.

### **Études comparatives de biodisponibilité**

Le système de libération prolongée de TIAZAC XC est conçu pour l'administration au coucher, résultant en des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem le matin.

Dans une étude, on a décelé des concentrations plasmatiques de diltiazem 3 à 4 heures après l'administration au coucher de TIAZAC XC sur un estomac vide et des concentrations plasmatiques maximales entre 11 et 18 heures après l'administration. Après une dose unique, la biodisponibilité du diltiazem était de 2,5 % à 16 % durant les six premières heures. La demi-vie d'élimination apparente de TIAZAC XC après l'administration d'une ou plusieurs doses a été de 6 à 9 heures.

Lorsque l'on a comparé une dose unique de comprimés TIAZAC XC à 360 mg, administrée en soirée, et la même dose administrée le matin, on a constaté que l'exposition systémique et l'exposition maximale étaient respectivement 18 % et 11 % plus élevées avec l'administration en soirée. À l'état d'équilibre, l'administration en soirée a résulté en une exposition systémique et l'exposition maximale 22 % et 16 % plus élevée respectivement comparée à l'administration le matin.

Lorsque l'on a administré des doses uniques de comprimés TIAZAC XC à 360 mg le matin pour déterminer de possibles interactions avec les aliments, les rapports de moyennes entre nourri et à jeun étaient les suivants :  $ASC_{TAO}$  112,4 % (IC à 90 %; 101,2 à 124,9) et  $C_{max}$  104,0 % (IC à 90 %; 92,9 à 116,5) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **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 comme 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 chez l'animal, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être contrebalancé par sa capacité de réduire la postcharge et de provoquer une légère réponse adrénérique 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	187211	(165-211)
	Rat	M et F		(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

<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>Moment de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Résultats observés dans la progéniture</b>
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 mortinatalité 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 mortinatalité 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 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 jour 9. 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 au 18 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.

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 post-partum. Le diltiazem a été associé à une baisse du poids initial et du taux de survie des rats. 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.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson JL et coll. 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 coll. Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans. *Chest*, 1980;78:224-230.
3. Goldstein R et coll. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
4. Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann. Int. Med.*,1983;99:794-795.
5. 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.
6. Massie B et coll. Diltiazem and propranolol in mild to moderate essential hypertension as monotherapy or with hydrochlorothiazide. *Ann. Int. Med.*, 1987;107:150-157.
7. Moser M et coll. Comparative effects of diltiazem and hydrochlorothiazide in blacks with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1985;55(16):101H-104H.
8. Pool PE et coll. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension : A multicenter, randomized placebo-controlled trial. *Am J. Cardiol.*, 1986;5:212-217.
9. Swartz S. Endocrine and vascular responses in hypertensive patients to long-term treatment with diltiazem *J. Cardiovasc Pharmacol.*, 1987;9(4):391-395.
10. Szlachcic J et coll. 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.
11. Zawada ET et coll. Renal-metabolic consequences of antihypertensive therapy with diltiazem versus hydrochlorothiazide. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1987;13(2):72-77.
12. Zelis RR et coll. The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am. J. Cardiol.*, 1982;49:529-532.

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI  
SUIT PARTIE III : RENSEIGNEMENTS  
POUR LE CONSOMMATEUR**

**TIAZAC® XC  
(comprimés de chlorhydrate de diltiazem  
à libération prolongée)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée suite à l'approbation de la vente au Canada de TIAZAC® XC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TIAZAC XC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

TIAZAC XC est utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine (douleur thoracique) et d'une tension artérielle légèrement ou modérément élevée. TIAZAC XC 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 indésirables inacceptables.

**Les effets de ce médicament :**

Le TIAZAC XC appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». TIAZAC XC agit en décontractant les artères, ce qui a pour effet de baisser la pression sanguine.

TIAZAC XC augmente l'apport en oxygène au muscle cardiaque et permet ainsi de maîtriser la douleur à la poitrine.

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

*Ne prenez pas TIAZAC XC si :*

- vous êtes enceinte ou projetez de le devenir;
- Vous allaitez
- vous êtes allergique au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- votre pression sanguine est très basse (TA systolique inférieure à 90 mmHg)
- vous avez un rythme cardiaque très lent (40 battements / min ou moins)
- vous souffrez de troubles du rythme cardiaque sans stimulateur cardiaque
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque grave avec présence de liquides dans les

poumons;

- vous prenez un médicament appelé dantrolène, utilisé pour les spasmes musculaires sévères ou pour une fièvre sévère
- vous prenez un médicament appelé ivabradine pour les crises cardiaques.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Chlorhydrate de diltiazem

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

cellulose microcristalline, agent dispersant polyacrylate, povidone, stéarate de sucrose, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate, siméthicone, cire microcristalline, amidon prégélatinisé, glycolate d'amidon sodique, croscarmellose sodique, silice sublimée, huile végétale hydrogénée, polydextrose, polyéthylène glycol, cire de carnauba.

**Les formes posologiques sont :**

Comprimés à 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :**

*AVANT d'utiliser TIAZAC XC, informez votre médecin ou votre pharmacien si :*

- vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction 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.
- Si vous avez des antécédents de l'insuffisance cardiaque, de nouveau essoufflement, de rythme cardiaque lent ou d'hypotension. Des cas de lésions rénales chez des patients présentant de telles conditions ont été rapportés.

**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 TIAZAC XC:

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- pilules pour dormir tels les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- autres médicaments pour la pression sanguine : alpha-

- bloquants, bêta-bloquants;
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil ivabradine;
  - anesthésiques;
  - lithium et imipramine utilisés pour certains types de maladies mentales;
  - médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins : dérivés nitrés à action brève ou prolongée;
  - 
  - les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
  - la warfarine utilisée comme anticoagulant;
  - médicaments pour abaisser le cholestérol : statines;
  - théophylline, utilisée pour des problèmes respiratoires;
  - la terfénadine ou la ranitidine, utilisée dans le traitement des allergies;
  - médicaments utilisés pour contrôler les ulcères d'estomac tel que le cimetidine (ceux-ci augmenteront les effets de TIAZAC XC);
  - on devrait éviter de prendre certains antibiotiques avec TIAZAC XC comme erythromycine, rifampin (vérifiez auprès de votre pharmacien);
  - multivitamines avec 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'acide acétylsalicylique (Aspirin) ou des anti-agrégants plaquettaires;
  - les produits de contraste pour la radiographie.

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 TIAZAC 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

TIAZAC XC doit être administré une fois par jour au coucher.

TIAZAC XC peut être pris avec ou sans aliments, mais il devrait toujours être pris de la même manière.

Il est important de toujours prendre TIAZAC XC au coucher, à peu près à la même heure.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés.

### Dose habituelle pour un adulte :

#### **Hypertension**

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

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

#### **Angine de poitrine**

La posologie doit être individualisée.

**Dose de départ :** 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.

### **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 avez oublié une dose de ce médicament, vous devriez la prendre dès que possible. Cependant s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et retournez à votre posologie habituelle.

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

Les effets secondaires possibles sont :

- maux de tête , étourdissement, malaise;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur faciale) ou avoir étrangement chaud;
- fatigue et faiblesse inhabituelles;
- problèmes estomac.

Le TIAZAC 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 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>		√	
Oedème périphérique (enflure des chevilles)		✓	
Infection des voies respiratoires: écoulement nasale, gorge irritée		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulières		✓	
<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.	√		
<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.	√		

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin 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>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>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 TIAZAC XC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **COMMENT LE CONSERVER :**

Conserver les comprimés à température ambiante. Garder à l'abri de toute humidité excessive et des températures supérieures à 30 °C. **Garder 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 par:**

- **Visitez En ligne (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-product/med-effect-canada/adverse-reaction-reporting.html>)**
- **Pour information comment rapporter en ligne, par courrier ou par fax ou**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.**

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **PLUS DE RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur :

Valeant Canada S.E.C.  
2150 boulevard St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8  
1 800 361-4261

Ce dépliant a été rédigé par Valeant Canada S.E.C.

Dernière révision : 02 novembre 2020