

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

PrTIAZAC^{MD} XC

Chlorhydrate de diltiazem

Comprimés à libération prolongée de 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, oral

Antihypertenseur / Antiangineux

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date d'autorisation initiale :
13 août 2004

Date de révision : 15 février
2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266470

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2. CONTRE - INDICATIONS	12/2022
--------------------------------	----------------

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
-----------------------------------	----------

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ **4**

1	INDICATIONS	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées.....	4
2	CONTRE-INDICATIONS	5
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1	Considérations posologiques	5
4.2	Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4	Administration.....	6
4.5	Dose oubliée.....	6
5	SURDOSAGE	6
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8	
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1	Populations particulières.....	11
7.1.1	Femmes enceintes.....	11
7.1.2	Allaitement	11
7.1.3	Enfants.....	11
7.1.4	Personnes âgées	11
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	12
8.3	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	13
8.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	15

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		29
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	30
14.2	Résultats de l'étude	30
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TIAZAC XC (chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée) est indiqué pour :

- **Hypertension essentielle**

TIAZAC XC est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

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

- **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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association avec les bêta-bloquants](#)).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association avec les bêta-bloquants](#)).

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.

1.1 Enfants (< 18 ans):

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans et plus) commande la prudence (voir [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TIAZAC XC est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire cardiaque;
- les patients présentant un bloc AV du 2e ou du 3e degré;
- les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou aux excipients;
- les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- les patients avec bradycardie sévère (plus bas que 40 battements par minutes) ;
- 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 (voir 7.1.1. Femmes enceintes);
- Durant l'allaitement;
- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène (voir 9.4 Interactions médicament-médicament);
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament);
- en cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, cela peut amener une augmentation de concentration de mésylate de lomitapide due à l'inhibition de CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#));

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Hypertension artérielle

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 [7 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.

Posologique chez les enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Posologique chez les Personnes âgées (> 65 ans)

La pharmacocinétique du diltiazem pour les personnes âgées n'est pas encore bien élucidée. Les données préliminaires suggèrent de diminuer la dose dans cette population (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Personnes âgées](#)).

Certains résultats sont disponibles concernant le dosage pour les patients avec insuffisance rénale ou fonction hépatique. Si diltiazem devrait être utilisé, le dosage doit porter une attention particulière et l'ajustement doit être graduel dépendant de la tolérance du patient (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

Les comprimés de TIAZAC XC ne doivent pas être croqués ni écrasés.

4.5 Dose oubliée

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que possible. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne prenez pas deux doses en même temps.

5 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.

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 3e degré persistant doit être traité par stimulation cardiaque

Insuffisance cardiaque

Administer 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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
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 de paraffine, polydextrose, polyéthylèneglycol, polysorbate, povidone, amidon prégélatinisé, siméthicone, glycolate d'amidon sodique, stéarate de sucrose, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés de TIAZAC XC sont disponibles à 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg.

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.

- TIAZAC XC dosés à 120 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.
- TIAZAC XC dosés à 180 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.
- TIAZAC XC dosés à 240 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.
- TIAZAC XC dosés à 300 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.
- TIAZAC XC dosés à 360 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

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 2e ou du 3e 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 [2 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 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.

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.

Endocrinien et métabolisme

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.

Gastro-intestinal

Système digestif

Le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de développer une obstruction intestinale.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme avec tout médicament administré pendant une longue période, il est recommandé de vérifier régulièrement les paramètres de laboratoire.

En raison de l'importance du métabolisme de TIAZAC (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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale ou hépatique et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système nerveux

Les bloqueurs de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant de la dépression (voir [9 Interactions médicamenteuses](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénale

Insuffisance rénale aiguë

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

Insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système respiratoire

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

Affections dermatologiques

Les effets d'ordre dermatologique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être passagers et disparaître avec la poursuite du traitement par diltiazem. Dans certains cas, bien que peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Chez l'animal, on a observé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 1er degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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	Placebo n = 69 nbre pts (%)	Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée 120 à 360 mg n= 238 nbre 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	Placebo n = 61 nbre pts (%)	Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée 180, 360 et 420 mg n = 250 nbre 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 1er degré	0 (0)	8 (3,2)
Toux	0 (0)	5 (2,0)

8.3 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

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 1er 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 2e ou 3e 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.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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* MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS), pustulose exanthémateuse 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 XC reste à établir.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Intéractions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système Cytochrome P450

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle

Impuissance, difficultés sexuelles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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, 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) (<i>voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS</i>). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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 ₂ (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 _{max}) (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 (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la PgP	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.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).
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

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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 concurremment 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.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
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 (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC mésylate de lomitapide (4-10-fold)	C'est contre-indication lorsque utilisé en concomitance avec mésylate de lomitapide (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>)
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de la phénytoïne	Lorsqu'il est administré en concomitance avec de la phénytoïne, le diltiazem peut faire augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la 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. 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 _{max} moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique du diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X	T	↑ hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste ionique pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par le diltiazem. Il faut prendre des précautions spéciales chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

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

9.5 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 CYP3A4 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

inexpliqué et des douleurs thoraciques. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse si l'on soupçonne une interaction.

Multivitamines avec minéraux

Les produits contenant du calcium peuvent réduire l'efficacité des bloqueurs 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 vérapamil. 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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).

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 et 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 2e ou du 3e degré (*voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS*). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

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 mcg/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 épicaudiques 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 adrénergique réflexe.

10.3 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.

Élimination

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

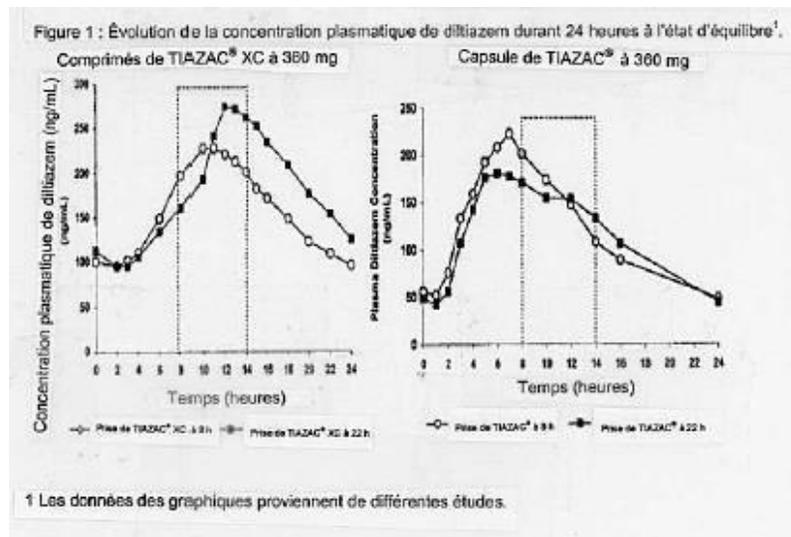
plasmatiques maximales entre 11 et 18 heures après l'administration. Après une dose unique, la biodisponibilité du diltiazem était de 2,5 % à 16 % durant les six premières heures. La demi-vie d'élimination apparente de TIAZAC XC après l'administration d'une ou de plusieurs doses a été de 6 à 9 heures.

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 : ASCTAO 112,4 % (IC à 90 %; 101,2 à 124,9) et Cmax 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 XC 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 XC, les billes de TIAZAC XC 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 XC, est présentée à la figure 1.



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

Populations particulières et états pathologiques

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

- **Personnes âgées** : 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 Cmax ($p = 0,295$).
- **Origine ethnique** : 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température entre 15 °C et 30 °C.

Garder à l'abri de toute humidité excessive.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

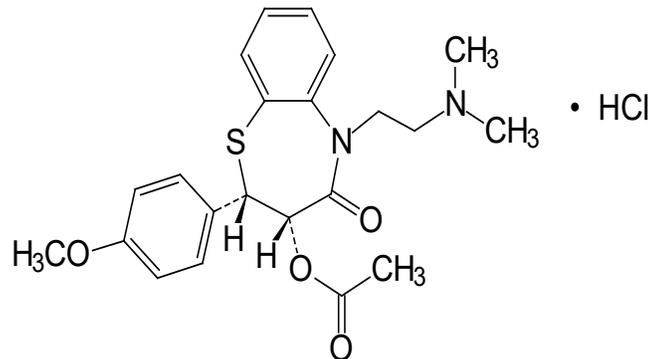
Nom propre: Chlorhydrate de diltiazem

Nom chimique: 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 moléculaire: $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$

Masse moléculaire: 450,98 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques

Description : Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline blanche.

Point de fusion : Le point de fusion est de 210 à 215 °C.

Solubilité : 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.

pH : Le pH du diltiazem est de 4,3 à 5,3 (solution à 1 %).

pKa : 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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 Étude clinique

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Hypertension 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
Angine de poitrine 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

14.2 Résultats de l'étude

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 : ASCTAO 112,4 % (IC à 90 %; 101,2 à 124,9) et Cmax 104,0 % (IC à 90 %; 92,9 à 116,5) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Tableau 6-Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Intervalle de confiance à 95 % (mg/kg)
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

Tableau 7-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.
--	--	--	--

Tableau 8- 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.

Tableau 9- 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 pré coïtal 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^e jour de la gestation jusqu'au 21^e 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTIAZAC XC^{MD} XC

Comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TIAZAC XC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TIAZAC XC**.

Pourquoi TIAZAC XC est-il utilisé?

- Pour le traitement de la tension artérielle légèrement ou modérément élevée. Normalement, le TIAZAC XC est utilisé quand les autres traitements antihypertenseurs ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.
- Pour traiter l'intolérance à l'effort causée par l'angine de poitrine (douleur à la poitrine) ou stresse émotionnel. TIAZAC XC peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs à la poitrine lorsque ceux-ci ne procurent pas suffisamment d'amélioration.

Comment TIAZAC XC agit-il?

Le TIAZAC XC appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ».

- TIAZAC XC dilate les artères, ce qui permet au sang de circuler plus librement dans les vaisseaux. Cela aide à abaisser la pression artérielle.
- TIAZAC XC diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

Quels sont les ingrédients dans TIAZAC XC?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, agent dispersant polyacrylate, povidone, stéarate de sucrose, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate, siméthicone, cire de paraffine, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, croscarmellose sodique, silice sublimée, huile végétale hydrogénée, polydextrose, polyéthylèneglycol, cire de carnauba.

TIAZAC XC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas TIAZAC XC si :

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mm Hg);
- vous avez un battement de cœur lents (40 battements/minute ou moins);
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- Vous êtes une femme apte à procréer, sauf si votre professionnelle de la santé décide de vous prescrire.
- vous allaitez;
- vous prenez des médicaments ci-dessous :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
 - ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
 - mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TIAZAC XC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- 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 un risque de développer des obstructions intestinales;
- vous avez 65 ans ou plus.
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, de court essoufflement, de rythme cardiaque lent ou d'hypotension. Des cas de lésions rénales chez des patients présentant de telles conditions ont été rapportés.
- Vous avez l'asthme ou autres problèmes respiratoires. TIAZAC peut empirer vos symptômes lorsqu'on augmente la dose;

Autres mises en garde à connaître :

TIAZAC XC peut causer des graves effets indésirables :

- **problèmes rénaux:** TIAZAC XC peut causer des problèmes rénaux. Vous avez un risque élevé si vous avez l'insuffisance cardiaque, rythme cardiaque très lent ou une très faible pression artérielle.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : TIAZAC XC peut affecter votre glucose dans le sang. Si vous avez le diabète, surveillez de près votre glucose lorsque vous prenez le TIAZAC XC et rapportez des résultats inhabituels à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** plus loin pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Opération : Parlez avec vos professionnels de la santé (médecin, dentiste, pharmacien) que vous prenez ce médicament si vous avez une opération ou même une procédure dentaire.

Grossesse :

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez du TIAZAC XC. Si vous tombez enceinte, vous devriez prendre les médicaments de contraceptifs pendant votre traitement. Parlez à votre professionnel de la santé concernant les meilleurs médicaments de contraceptifs à prendre.
- Si vous prenez du TIAZAC XC pendant votre grossesse, cela peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé du risque que cela peut causer.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre ce médicament et parlez à votre professionnel de la santé immédiatement.

Allaitement : TIAZAC se retrouve dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Ne pas allaiter pendant votre traitement avec TIAZAC XC. Discutez avec votre professionnel de la santé la façon de nourrir votre enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les effets indésirables tels : enflures aux bras et aux pieds, rythme cardiaque irrégulier, vertiges, démangeaison de la peau et urination fréquente peuvent se produire plus souvent.

Contrôle et teste :

- Vous devez avoir des visites régulièrement avec votre professionnel de la santé pendant que vous prenez du TIAZAC XC pour surveiller votre état de santé :
 - des testes d'urine et sanguin seront analysés pour vérifier la santé du rein, foie et le niveau du glucose sanguin.
 - votre poumon sera vérifié ainsi que votre respiration.
- TIAZAC XC peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand les tests seront effectués et les résultats seront interprétés par votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves**Ne pas prendre TIAZAC XC avec :**

- dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
- ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Si vous prenez le TIAZAC XC en concomitant avec ces médicaments, peut vous causer des sérieuses interactions médicamenteuses. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain du médicament que vous prenez.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TIAZAC XC :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les antibiotiques, comme l'érythromycine, rifampine et clarithromycine;

- Les médicaments pour la pression artérielle (antagonistes alpha, bêta-bloquants);
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil, ivabradine;
- les médicaments pour traiter l'angine comme les nitrates à action courte ou prolongée.
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- les médicaments qui sont indiqués dans le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine, ranitidine;
- les médicaments contre l'inflammation : corticostéroïdes et méthylprednisolone;
- l'acide acétylsalicylique (Aspirin) ou des antiplaquettaires comme : ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine, warfarine;
- Les somnifères comme benzodiazépines (midazolam, triazolam)
- Les anesthésies
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- le lithium utilisé pour traiter certains troubles bipolaires;
- imipramine, utilisé pour traiter la dépression;
- la théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme et des troubles respiratoires;
- la terfénaire, utilisée dans le traitement des allergies;
- ritonavir, utilisé dans le traitement du sida.
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les produits de contraste pour radiographie.

Alcool

Boire de l'alcool durant le traitement au TIAZAC XC 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 sont plus probables 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.

Jus de pamplemousse

Boire du jus de pamplemousse durant le traitement au TIAZAC XC peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera d'éviter le jus de pamplemousse durant le traitement de TIAZAC XC.

Comment prendre TIAZAC XC :

- Prendre le TIAZAC XC une fois par jour au couchée.
- Le TIAZAC XC se prend avec ou sans nourriture.
- Il est important de prendre le soir à peu près au même moment.
- Il NE FAUT PAS mâcher ou écraser les comprimés de TIAZAC XC.

Dose habituelle :

Hypertension : la dose de départ habituelle est 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.

Douleur à la poitrine (angine de poitrine) : votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous. La dose de départ habituelle est 180 mg une fois par jour. Votre dose peut être augmentée, lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage sont :

- Rythme cardiaque très lent ou irrégulier.
- Pression sanguine basse.
- Problèmes rénaux.
- Le cœur ne pompe pas le sang comme il devrait être ou arrêt soudain du battement.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TIAZAC XC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que possible. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TIAZAC XC?

Lorsque vous utilisez TIAZAC XC, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Oedème périphérique (enflure des jambes et des mains) :		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
enflure ou gonflement des jambes, des chevilles ou des mains, sensation de lourdeur, une douleur ou une raideur			
Hypotension (chute de la pression artérielle) : étourdissements, évanouissements et sensations ébrieuses. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	X		
Infection des voies respiratoires (un rhume) : écoulement nasale, gorge irritée, toux, congestion des sinus, douleurs musculaires, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de ne pas se sentir très bien en général		X	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleur à la poitrine) : inconfort à l'épaule, au bras, dans le dos, dans la gorge, à la mâchoire ou les dents; douleur ou pression à la poitrine		X	
Blocage cardiaque (anomalie du système électrique du cœur): vertiges, évanouissements et pulsations irrégulières.			X
Dépression (baisse d'humeur qui ne se règle pas) : difficulté à dormir ou un besoin excessif de sommeil, changement d'appétit ou poids, se sentir inutile, coupable, avoir des regrets, sentiment de détresse ou de désespoir, se retirer de	X		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
situations sociales, réunions familiales ou toutes autres activités avec des amis, diminution de la libido (désir sexuel) et toutes autres pensées suicidaires ou mortelles. Si vous avez un historique de dépression, votre dépression peut s'aggraver.			
Hyperglycémie (augmentation du sucre dans le sang) : augmentation de la soif et de la miction, mictions fréquentes, maux de tête dus à la soif et la faim, vision trouble et fatigue.	X		
Insuffisance cardiaque : essoufflement, fatigue ou faiblesse dans les jambes, enflures dans les jambes, les chevilles et les pieds, toux, perte d'appétit, nausée, battements de cœur rapide ou irrégulier, agilité de faire de l'exercice réduite.		X	
Troubles oculaires : vision trouble, perte de la vision dans les yeux, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleurs ou rougeurs aux yeux, enflure ou démangeaisons des paupières	X		
RARE			
Problèmes dans les reins : nausées, vomissements, fièvre, enflures dans les extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, diminution ou augmentation du débit urinaire, sang dans l'urine, éruptions cutanées, prise de poids (causée par la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sanguins anormaux, changement du niveau mental (étourdissements, confusion, coma).			
Problèmes dans le foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs à l'estomac ou enflure, nausée, vomissements, fatigue inhabituelle.		X	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées sévères, enflure des glandes lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou desquamation de la peau qui pourraient débiter au niveau du contour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et qui peuvent se propager dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflements, toux sèche, douleurs à la poitrine ou inconfort, ressentir de la soif, mictions moins fréquentes, une diminution dans l'urine.			X

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant 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.

Entreposage :

- Conserver les comprimés à température ambiante (15 à 30 °C).
- 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.

Pour en savoir davantage au sujet de TIAZAC XC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par **Bausch Health, Canada Inc.**

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 15 février 2023