

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-DILTIAZ TZ**

**Chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée**

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

**Norme Apotex**

**Antihypertenseur/antiangineux**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9  
Numéro de contrôle : 169994**

**DATE DE RÉVISION :  
10 novembre 2014**

## Pr APO-DILTIAZ TZ

Chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée

120, 180, 240, 300 et 360 mg

Antihypertenseur/antiangineux

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur calcique (antagoniste du calcium).

#### Mode d'action

L'effet thérapeutique des médicaments de ce groupe serait lié à leur activité cellulaire spécifique qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle vasculaire lisse. 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 dans le canal lent sans influencer de manière importante sur le flux transmembranaire des ions sodium dans le canal rapide. Ce phénomène entraîne une diminution du nombre d'ions calcium libres dans les cellules des tissus cardiovasculaires mentionnés ci-dessus. Le diltiazem ne modifie pas la quantité totale de calcium sérique.

**Hypertension :** L'effet antihypertensif du diltiazem serait attribuable en grande partie à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

**Angor :** Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angor n'a pas été entièrement élucidé, mais on croit que son action vasodilatatrice jouerait un rôle prépondérant.

Dans le cas de l'angor d'effort, il semble que l'action du diltiazem soit liée à la diminution de la demande en oxygène du myocarde. Ce phénomène est probablement causé par une baisse de la tension artérielle attribuable à la diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

#### Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem exerce ses effets antihypertenseurs en position couchée et debout. Généralement, la fréquence cardiaque au repos diminue légèrement. Pendant l'exercice dynamique, l'augmentation de la pression diastolique est inhibée tandis que la pression systolique maximale n'est généralement pas modifiée. À l'effort maximal, la fréquence cardiaque diminue. Les études menées jusqu'à maintenant, principalement auprès de patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont montré l'absence d'effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection

et la pression ventriculaire gauche télédiastolique. Le traitement prolongé par le diltiazem n'entraîne aucune variation ni diminution du taux de catécholamines plasmatiques circulantes. Cependant, 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'humain, l'administration de diltiazem à raison de 20 mg par voie intraveineuse prolonge d'environ 20 % le temps de conduction nodal (intervalle AH) et les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud auriculo-ventriculaire. L'administration prolongée de diltiazem par voie orale à des doses allant jusqu'à 540 mg par jour a entraîné un léger allongement de l'intervalle PR. Des cas de bloc A-V du second et du troisième degré ont été observés (voir la section intitulée MISES EN GARDE). Chez les patients atteints du syndrome de dysfonctionnement sinusal, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

### **Pharmacocinétique**

Le diltiazem est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal et il subit un important métabolisme de premier passage qui lui donne une biodisponibilité absolue d'environ 40 % (comparativement à l'administration par voie intraveineuse).

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent se situer entre 50 et 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Des études *in vitro* portant sur les liaisons sériques chez l'humain ont révélé que de 70 à 80 % du diltiazem se lie aux protéines plasmatiques. Après un important métabolisme hépatique, seulement 2 à 4 % du médicament se retrouve sous forme inchangée dans l'urine et 6 à 7 % sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques d'APO-DILTIAZ TZ comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (réalisées par le système du cytochrome P450), la désacétylation (effectuée par les estérases plasmatiques et tissulaires), en plus de la conjugaison (sulfatation et glycuronidation). Des études *in vitro* ont montré que l'isoenzyme CYP 3A4 était la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl-diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations qui représentent 10 à 20 % de celles de la molécule mère et son pouvoir de vasodilatation coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

**Chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée :** Comparativement à la préparation à libération immédiate en comprimé à l'état d'équilibre, la préparation de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée est absorbée à environ 93 %. Lorsque le chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée était administré en même temps qu'un petit déjeuner riche en matières grasses, le taux d'absorption du diltiazem n'était pas modifié. Cependant, le  $t_{max}$  était légèrement plus court. Aucun cas de libération massive du médicament n'a été observé. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

Le chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée présente une pharmacocinétique non linéaire. Lorsque la dose quotidienne de chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée augmente de 120 à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) augmente de 2,4 fois. Lorsque la dose augmente de 240 à 360 mg, l'ASC augmente de 1,5 fois.

Dans une étude menée auprès de 14 sujets en santé, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE ont été comparés à ceux de Cardizem<sup>®</sup> CD à raison de 240 mg/jour. Comparativement à celle de Cardizem<sup>®</sup> CD, la biodisponibilité du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE, selon les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC), était de 124 % (IC à 90 % : de 111 à 139 %). La C<sub>max</sub> relative moyenne était de 121 %.

### **Pharmacodynamique**

**Hypertension :** Dans le cadre d'une étude à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par placebo menée auprès de 198 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE a été administré pendant quatre semaines. Les variations de la pression artérielle diastolique mesurée à la concentration plasmatique minimale (24 heures après la prise) chez les patients ayant reçu le placebo et chez ceux ayant reçu le diltiazem à raison de 90, 180 et 360 mg étaient de -5,4; -6,3; -6,2 et -8,2 mm Hg, respectivement.

Dans un autre essai clinique à double insu contrôlé par placebo mené auprès de 56 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, le diltiazem a été administré pendant 8 semaines selon un protocole de doses croissantes. La pression artérielle diastolique en position couchée mesurée à la concentration plasmatique minimale après deux semaines de traitement par le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE avait diminué de -3,7 mm Hg à la dose de 120 mg/jour, comparativement à -2,0 mm Hg dans le cas du placebo, de -7,6 mm Hg après l'augmentation à 240 mg/jour, comparativement à -2,3 mm Hg dans le cas du placebo et de -8,1 mm Hg après l'augmentation à 360 mg/jour, comparativement à -0,9 mm Hg dans le cas du placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée maîtrisée par Cardizem<sup>®</sup> CD administré en monothérapie ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir la même dose de Cardizem<sup>®</sup> CD ou de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE. La moyenne des moindres carrés de la différence entre la pression artérielle diastolique mesurée à la concentration plasmatique minimale dans les groupes recevant le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE et le Cardizem<sup>®</sup> CD réunis était de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance à 90 % : de -1,2 à 1,6 mm Hg). Des données fondées sur des comparaisons effectuées aux mêmes doses confirmaient ce résultat.

**Angor :** Dans le cadre d'un essai à double insu, en groupes parallèles et contrôlé par placebo, 158 patients atteints d'angine stable chronique ont fait l'objet d'un ajustement posologique avant d'être traités pendant deux semaines à la dose d'entretien cible de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE.

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM À LIBÉRATION PROLONGÉE augmentait la durée de tolérance à l'effort dans le cadre d'une épreuve d'effort effectuée selon le protocole de Bruce, au moment où la concentration plasmatique était minimale, soit 24 heures après la prise. La durée de tolérance à l'effort augmentait de 14, 26, 41 et 33 secondes dans les groupes de patients

recevant le placebo, 120, 240 et 360 mg/jour, respectivement. Au moment où la concentration plasmatique était maximale, soit 8 heures après la prise, la durée de tolérance à l'effort augmentait de 13, 38, 64 et 53 secondes dans les groupes de patients recevant le placebo, 120, 240 et 360 mg/jour, respectivement.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**Hypertension essentielle :** APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. APO-DILTIAZ TZ doit normalement être administré aux patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

APO-DILTIAZ TZ peut également être administré comme traitement initial aux patients chez qui l'utilisation de diurétiques ou de bêta-bloquants est contre-indiquée ou aux patients chez qui ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves en raison de troubles médicaux concomitants.

L'innocuité de l'administration d'APO-DILTIAZ TZ en même temps que d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

**Angor stable chronique :** APO-DILTIAZ TZ est indiqué pour la prise en charge de l'angor stable chronique (angine de poitrine associée à l'effort) sans manifestation de vasospasme chez les patients qui continuent de présenter des symptômes malgré l'administration de doses suffisantes de bêta-bloquants et (ou) de dérivés nitrés organiques ou qui sont intolérants à ces substances.

On peut essayer APO-DILTIAZ TZ en association avec des bêta-bloquants chez les patients atteints d'angor stable chronique qui présentent une fonction ventriculaire normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est instauré, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la section intitulée MISES EN GARDE – Association avec des bêta-bloquants).

Comme l'innocuité et l'efficacité d'APO-DILTIAZ TZ dans la prise en charge de l'angor instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son administration pour ces indications n'est pas recommandée.

## CONTRE-INDICATIONS

APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints du syndrome de dysfonctionnement sinusal, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- chez les patients qui présentent un bloc A-V du second ou du troisième degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- chez les patients qui manifestent une hypersensibilité connue au diltiazem;
- chez les patients atteints d'hypotension grave (pression systolique inférieure à 90 mm Hg);

- chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion;
- chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez l'animal. Dans des études portant sur l'administration de doses répétées, une incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale a été observée chez les petits de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

Chez les petits de souris recevant par voie orale une dose unique de 50 ou de 100 mg/kg au 12<sup>e</sup> jour de gestation, l'incidence de division palatine et de malformations des extrémités était nettement plus élevée. Les malformations vertébrales s'observaient le plus souvent lorsque les mères recevaient le médicament le 9<sup>e</sup> jour de gestation. Chez le rat, le taux de mortalité fœtale était considérablement plus élevé lorsque des doses de 200 et de 400 mg/kg étaient administrées par voie orale du 9<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour de gestation. Dans le cadre d'études effectuées sur des rates et portant sur l'administration d'une dose unique par voie orale, on a observé une incidence importante de malformations du squelette chez les petits du groupe recevant une dose de 400 mg/kg au 11<sup>e</sup> jour de gestation. Chez le lapin, toutes les femelles gravides recevant une dose de 70 mg/kg par voie orale du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation ont avorté; à la dose de 35 mg/kg, une nette augmentation du nombre de malformations du squelette a été constatée chez les petits;

- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène.

## **MISES EN GARDE**

### **Conduction cardiaque**

Le chlorhydrate de diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud auriculo-ventriculaire sans augmenter de façon importante le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints du syndrome de dysfonctionnement sinusal. Dans de rares cas, cet effet peut entraîner une fréquence cardiaque anormalement lente (particulièrement chez les patients atteints du syndrome de dysfonctionnement sinusal) ou un bloc A-V du second ou du troisième degré (13 patients sur 3 007 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**

Compte tenu de son effet inotrope négatif *in vitro* et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit toujours être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir également la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

### **Association avec des bêta-bloquants**

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

En règle générale, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche et qui reçoivent déjà des bêta-bloquants. Toutefois, dans des cas exceptionnels où le médecin juge que l'administration concomitante de ces médicaments est essentielle, le traitement peut être instauré de manière graduelle en milieu hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque du traitement par le bêta-bloquant et l'arrêt de ce dernier doit se faire en diminuant progressivement la dose.

### **Hypotension**

La diminution de la tension artérielle associée au traitement par le chlorhydrate de diltiazem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

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

Le traitement par le diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour instauré de 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde a été associé à une augmentation des accidents cardiaques chez les patients atteints de congestion pulmonaire, mais il n'a pas d'effet général sur la mortalité. Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur l'administration de diltiazem à libération prolongée dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, cette préparation de diltiazem peut avoir des effets semblables à ceux du diltiazem à libération immédiate chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde.

### **Lésions hépatiques aiguës**

Dans de rares cas, une augmentation importante des taux de phosphatase alcaline, de CPK, de LDH, d'AST et d'ALT ainsi que des symptômes correspondant à une lésion hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions disparaissent à l'arrêt du traitement. Bien que, dans tous ces cas, aucun lien de cause à effet n'ait été établi avec le diltiazem, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). Comme dans le cas de tout médicament administré pendant de longues périodes, il est conseillé de surveiller les paramètres de laboratoire à intervalles réguliers.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Insuffisance hépatique ou rénale**

Comme le chlorhydrate de diltiazem est métabolisé en grande partie par le foie et qu'il est excrété par les reins et dans la bile, il est recommandé de surveiller les paramètres de laboratoire et de procéder à un ajustement posologique prudent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Patients atteints de diabète**

Une surveillance étroite est nécessaire pour détecter l'apparition éventuelle d'un diabète, ou chez les patients déjà atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) en raison de l'augmentation de la glycémie.

### **Utilisation chez l'enfant**

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

### Utilisation pendant l'allaitement

Le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport indique que les concentrations du médicament dans le lait maternel se rapprochent des taux sériques. Si l'administration d'APO-DILTIAZ TZ est jugée nécessaire, la mère devra recourir à une autre méthode pour nourrir son enfant.

### Utilisation chez le patient âgé

La prudence est de mise quand il s'agit d'administrer du diltiazem à un patient âgé (65 ans ou plus). L'incidence d'effets indésirables est plus élevée d'environ 13 % dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables observés le plus souvent sont l'œdème périphérique, la bradycardie, les palpitations, les étourdissements, les éruptions cutanées et la polyurie. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence au moment d'ajuster la posologie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme dans le cas de tout médicament, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite un patient par plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques subissent une biotransformation par le système du cytochrome P<sub>450</sub>. L'administration concomitante de diltiazem et d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une modification de leur biodisponibilité. Lorsque l'on commence ou que l'on arrête l'administration de diltiazem dans le cadre d'un traitement d'association, il se peut que l'on doive ajuster la posologie des médicaments qui subissent un métabolisme similaire, surtout ceux qui présentent un faible coefficient thérapeutique, et particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale et (ou) hépatique, afin de maintenir un taux sanguin thérapeutique optimal.

Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du système du cytochrome P<sub>450</sub> comprennent les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

Les médicaments connus comme étant des inducteurs du système du cytochrome P<sub>450</sub> comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments connus comme étant biotransformés par le système du cytochrome P<sub>450</sub> comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, la terféndine et la théophylline.

**Tableau 1 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles**

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Alpha-bloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. L'association du diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance étroite de la tension artérielle.



Amiodarone, digoxine	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 inhibiteurs calciques. La posologie des anesthésiques et des inhibiteurs calciques administrés de façon concomitante doit être ajustée avec soin.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente considérablement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et [ou] ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action courte biotransformées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'inhibiteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence, en raison des troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Par conséquent, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.

Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	On a signalé que l'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine avait provoqué une augmentation des taux sériques de carbamazépine (augmentation de 40 à 72 %) ayant entraîné une toxicité dans certains cas. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la dose de carbamazépine et (ou) de diltiazem.
Anti-H2 (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine et à la ranitidine	Une étude menée auprès de six volontaires en bonne santé a montré une nette augmentation des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de diltiazem (58 %) et de l'aire sous la courbe du médicament (53 %) après un traitement de 1 semaine par la cimétidine à raison de 1 200 mg par jour et par une dose unique de diltiazem à raison de 60 mg. La ranitidine entraînait des augmentations plus modestes qui n'étaient pas significatives. Cet effet peut être induit par une action connue de la cimétidine, soit l'inhibition du cytochrome P <sub>450</sub> hépatique, le système enzymatique responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients actuellement traités par le diltiazem doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute modification de l'effet pharmacologique au moment de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut se révéler nécessaire.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition de la biotransformation de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine-P par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.

Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans des populations particulières	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée dans des études menées auprès de patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque. Chez ces patients, une diminution de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine était nécessaire pour maintenir des concentrations minimales de cyclosporine semblables à celles observées avant l'ajout du diltiazem. Dans les cas où ces médicaments doivent être administrés simultanément, les concentrations de cyclosporine doivent faire l'objet d'une surveillance, particulièrement au moment de l'instauration, de l'ajustement ou de l'arrêt du 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 calcique et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ concentration sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction auriculo-ventriculaire. Dans les essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine entraînait une augmentation des taux sériques de digoxine et une prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire. Cette augmentation serait le résultat d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement concomitant, et particulièrement ceux atteints d'insuffisance rénale, doivent être surveillés étroitement. Dans ces cas, il peut être nécessaire de diminuer la dose de digoxine.
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Augmentation du risque de neurotoxicité entraînée par le lithium

Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration concomitante de diltiazem et de rifampicine entraîne une diminution marquée des concentrations plasmatiques de diltiazem et de l'effet thérapeutique du diltiazem. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs calciques. Chez les patients traités par des bloqueurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, en raison d'effets hypotenseurs accrus.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite. On a signalé des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite chez des patients traités à la fois par l'atorvastatine ou la simvastatine et le diltiazem, et des décès sont survenus dans le cas des patients traités par la simvastatine. Si le diltiazem est prescrit à un patient qui prend déjà une statine, on doit envisager de réduire la dose de cette dernière.  Lors d'une étude dont les résultats ont été publiés et qui portait sur 10 volontaires sains traités par la simvastatine à raison de 20 mg, après un traitement de 2 semaines par le diltiazem à raison de 240 mg, la C <sub>max</sub> moyenne (multipliée par 3,6) et l'ASC (multipliée par 5) de la simvastatine étaient considérablement accrues.
Théophylline	T	↑ antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.

**Autres inhibiteurs calciques (vérapamil, nifédipine) :** Une expérience clinique limitée semble indiquer que dans le cas de certaines affections graves qui ne répondent pas bien au vérapamil ou à la nifédipine, l'administration de diltiazem en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut se révéler bénéfique.

### **Interactions avec des aliments**

#### **Alcool :**

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la tension artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et à la suite d'une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

#### **Jus de pamplemousse**

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

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

#### **Multivitamines avec minéraux :**

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

### **Interactions avec des plantes médicinales**

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

On n'a établi aucune interaction avec des épreuves de laboratoire.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Dans le cadre d'essais cliniques sur le diltiazem menés auprès de plus de 3 300 patients, les effets indésirables observés le plus souvent étaient les céphalées (4,6 %), l'œdème (4,6 %), les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,7 %), le bloc A-V du premier degré (2,4 %), la bradycardie (1,7 %), les bouffées vasomotrices (1,5 %), les nausées (1,4 %), les éruptions cutanées (1,2 %) et la dyspepsie (1,0 %).

**Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence inférieure à 1 % :**

**Système cardiovasculaire :** Angor, arythmie, bloc A-V (du second ou du troisième degré), bloc de branche droit, insuffisance cardiaque congestive, anomalies à l'ECG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

**Peau :** Pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

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

**Appareil digestif :** Anorexie, constipation, diarrhée, xérostomie, dysgueusie, soif, vomissements, gain pondéral.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** Malaise (signalé comme une réaction indésirable courante), douleur ostéo-articulaire.

**Épreuves de laboratoire :** Légère augmentation des taux d'AST, d'ALT, de LDH et de phosphatase alcaline (voir la section intitulée MISES EN GARDE, Lésions hépatiques).

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

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

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

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

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

**Troubles vasculaires :** Hypotension orthostatique.

La pharmacovigilance après la mise sur le marché a mis en évidence des cas peu fréquents des effets suivants chez les patients prenant le diltiazem : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, pustulose exanthématique généralisée aiguë, alopecie, hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (de type 1 ou 2), œdème de Quincke, vascularite, érythème multiforme, dermatite exfoliative, symptômes extrapyramidaux, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, hyperplasie gingivale, gynécomastie, anémie hémolytique, hépatite, allongement du temps de saignement, leucopénie, changements d'humeur (y compris dépression), purpura, rétinopathie, syndrome de Stevens-Johnson et thrombocytopénie, transpiration, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposées au soleil). De plus, on a observé des manifestations, comme l'infarctus du myocarde, qui sont difficiles à distinguer de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Un certain nombre de cas bien documentés d'éruption cutanée généralisée, appelée vascularite leucocytoclasique, ont été signalés. Cependant, le lien de cause à effet entre ces manifestations et le traitement par le diltiazem n'a pas encore été établi.

### **Chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée :**

**Hypertension :** Une évaluation de l'innocuité du diltiazem a été faite dans le cadre d'études contrôlées par placebo menées auprès de 345 patients hypertendus (chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée n = 243; placebo n = 102) traités par le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient les suivants : céphalées (13 %), œdème (5 %), troubles gastro-intestinaux (5 %), douleur (4 %), vasodilatation (3 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %) et palpitations (2 %).

Les pourcentages d'effets indésirables observés par système organique étaient les suivants :

**Système cardiovasculaire :** Œdème, y compris l'œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris l'hypotension, la syncope et les bouffées vasomotrices (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

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

**Appareil digestif :** Troubles gastro-intestinaux, y compris la dyspepsie et les nausées (5 %), la constipation (1 %), l'anorexie (1 %) et la xérostomie (1 %).

**Autres :** Douleur (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réaction allergique (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

Les effets indésirables observés le plus souvent chez les patients recevant le placebo dans les essais mentionnés ci-dessus étaient les suivants : céphalées (17 %), œdème (3 %), troubles gastro-intestinaux (2 %), douleur (5 %), vasodilatation (1 %), asthénie (6 %), étourdissements (4 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), dyspnée (1 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %).

**Angor :** L'innocuité du chlorhydrate de diltiazem a été évaluée chez 158 patients atteints d'angor stable chronique traités par le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée à des doses allant de 120 à 360 mg par jour et chez 50 patients recevant un placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée ont manifesté au moins un effet indésirable comparativement à 18 % des patients recevant le placebo. Il a fallu cesser le traitement en raison des effets indésirables chez trois patients recevant le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée à raison de 240 mg par jour. Les manifestations indésirables signalées le plus souvent étaient les céphalées (8 %), la douleur (4 %), les étourdissements (3 %) et l'œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages d'effets indésirables observés par système organique étaient les suivants :

**Système cardiovasculaire :** Œdème périphérique (1,8 %), palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %).

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

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

**Autres :** Douleur (3,7 %), pharyngite (1,8 %), augmentation de la toux (1,2 %), goutte (1,2 %), éruption cutanée (1,2 %), hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infection (0,6 %).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE**

On a signalé des cas de surdosage par le diltiazem à des doses allant de moins de 1 g à 18 g. Dans la majorité des cas où l'issue s'est révélée fatale, plusieurs médicaments avaient été ingérés simultanément.

En cas de surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
--

Les manifestations observées à la suite du surdosage par le diltiazem comprenaient la bradycardie, l'hypotension, le bloc cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Dans la plupart des cas de surdosage, on décrivait un certain nombre de mesures médicales de soutien et (ou) de traitements médicamenteux. La bradycardie et le bloc cardiaque répondaient souvent de façon favorable à l'atropine, bien que la stimulation électrique du cœur ait été aussi fréquemment employée pour traiter le bloc cardiaque. Des liquides et des vasopresseurs étaient utilisés pour maintenir la tension artérielle et, dans les cas d'insuffisance cardiaque, des agents inotropes étaient administrés. De plus, certains patients recevaient un traitement comprenant une ventilation assistée, un lavage gastrique, l'administration de charbon activé et l'administration de calcium par voie intraveineuse.



L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour corriger les effets pharmacologiques du surdosage par le diltiazem s'est révélée inégale. Dans quelques cas signalés où le surdosage par un inhibiteur calcique ayant causé une hypotension et une bradycardie était initialement réfractaire à l'atropine, on a obtenu une meilleure réponse à l'atropine après l'administration de calcium par voie intraveineuse au patient. Dans certains cas, le calcium était administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 5 minutes, puis de façon répétée toutes les 10 à 20 minutes, au besoin. Le gluconate de calcium était également administré par perfusion continue à raison de 2 g par heure pendant 10 heures. L'administration de calcium par perfusion pendant 24 heures ou plus peut être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées, en plus d'un lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

### **Bradycardie**

Administrer de l'atropine. Si le patient ne répond pas au blocage vagal, administrer de l'isoprénaline avec prudence.

### **Bloc A-V de degré élevé**

Même traitement que celui décrit ci-dessus pour la bradycardie. Le bloc A-V de degré élevé persistant doit être traité par stimulation électrique du cœur.

### **Insuffisance cardiaque**

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

### **Hypotension**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) ne doit pas être croqué ni écrasé. Il n'a pas été démontré qu'APO-DILTIAZ TZ est bioéquivalent aux autres préparations de diltiazem (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

**Hypertension** : En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à une dose de 120 mg une fois par jour. Comme l'effet antihypertensif maximal est généralement observé environ 2 à 4 semaines après le début du traitement, les ajustements posologiques doivent être effectués en conséquence.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 360 mg.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'APO-DILTIAZ TZ ou celle de l'antihypertenseur concomitant lorsqu'on ajoute un produit à l'autre. Voir les sections intitulées MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS au sujet de l'association avec des bêta-bloquants.

**Angor :** Les doses pour le traitement de l'angor doivent être ajustées en fonction des besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Certains patients peuvent répondre à des doses plus fortes allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Au besoin, l'ajustement posologique doit se faire sur une période de 7 à 14 jours.

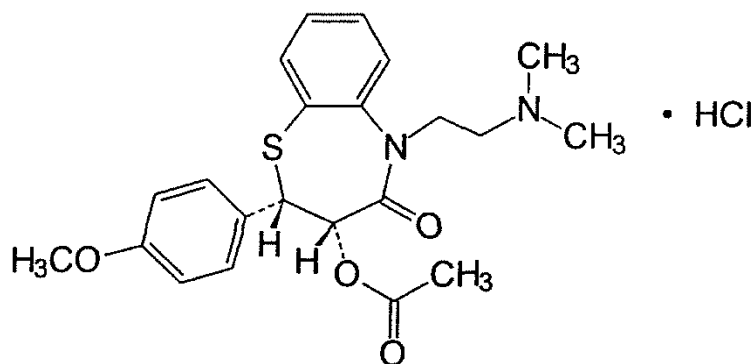
Les données sur l'administration de doses supérieures à 360 mg sont limitées. Cependant, l'incidence d'effets indésirables augmente avec la dose, la relation dose-effet étant la plus marquée dans le cas du bloc A-V du premier degré, des étourdissements et de la bradycardie sinusale. Par conséquent, l'administration de doses supérieures à 360 mg n'est pas recommandée.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

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

### Formule développée :



**Formule moléculaire :** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl

**Poids moléculaire :** 450,98

### Description :

Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline au goût amer dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, le méthanol et le chloroforme.

**Composition :** Outre le chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : Carboxyméthylcellulose sodique, eudragit, méthylcellulose, cellulose microcristalline et talc.

Les parois de la capsule vide contiennent des ingrédients non médicinaux, soit de la gélatine et du dioxyde de titane, ainsi que les colorants suivants :

- 120 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3
- 180 mg : Vert FD&C n° 3
- 240 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3, vert FD&C n° 3
- 300 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3
- 360 mg : Vert FD&C n° 3

## **Recommandations relatives à l'entreposage**

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de l'humidité excessive.

## **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsule à libération prolongée est disponible dans les dosages suivants pour l'administration par voie orale.

APO-DILTIAZ TZ dosé à 120 mg est disponible en capsule de gélatine dure de calibre n° 3 composée d'un corps et d'une coiffe opaques bleu-violet et portant l'inscription « APO 120 » à l'encre noire comestible. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacon de 100 capsules.

APO-DILTIAZ TZ dosé à 180 mg est disponible en capsule de gélatine dure de calibre n° 2 composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque bleu-vert et portant l'inscription « APO 180 » à l'encre noire comestible. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacon de 100 capsules.

APO-DILTIAZ TZ dosé à 240 mg est disponible en capsule de gélatine dure de calibre n° 1 composée d'un corps opaque bleu-vert et d'une coiffe opaque bleu-violet et portant l'inscription « APO 240 » à l'encre noire comestible. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacon de 100 capsules.

APO-DILTIAZ TZ dosé à 300 mg est disponible en capsule de gélatine dure de calibre n° 0 composée d'un corps opaque blanc et d'une coiffe opaque bleu-violet et portant l'inscription « APO 300 » à l'encre noire comestible. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacon de 100 capsules.

APO-DILTIAZ TZ dosé à 360 mg est disponible en capsule de gélatine dure de calibre n° 0 et de forme allongée composée d'un corps et d'une coiffe opaques bleu-vert et portant l'inscription « APO 360 » à l'encre noire comestible. Chaque capsule contient 360 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacon de 100 capsules.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Études de biodisponibilité comparatives**

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire et à dose unique, de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de 26 volontaires de sexe masculin en santé et à jeun. La vitesse et le taux d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique d'APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsule et de TIAZAC<sup>®</sup> en capsule. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (Dose : 1 x 360 mg) – Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup>				
	Test*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3 867 4 054 (32)	3 858 4 101 (35)	100,2	De 94,4 à 106,4
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	3 962 4 165 (33)	3 951 4 207 (35)	100,3	De 94,4 à 106,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	229 240 (33)	218 230 (34)	105,2	De 96,4 à 114,9
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,69 (20)	8,23 (35)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	7,62 (18)	7,31 (16)		
* APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à 360 mg (Apotex inc.)				
† Tiazac <sup>®</sup> en capsule à libération prolongée, fabriqué par Biovail Corporation (Ontario, Canada), a été acheté au Canada.				
# D'après les moyennes des moindres carrés (MMC).				
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire et à dose unique, de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de 21 volontaires de sexe masculin en santé et non à jeun. La vitesse et le taux d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique d'APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsule et de TIAZAC<sup>®</sup> en capsule. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (Dose : 1 x 360 mg) – Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup>				
	Test*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3 825 4 032 (34)	3 805 3 998 (32)	100,7	De 94,7 à 107,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	3 920 4 144 (35)	3 902 4 108 (33)	100,6	De 94,6 à 107,0

$C_{max}$ (ng/mL)	253 267 (33)	250 260 (29)	101,6	De 94,1 à 109,6
$T_{max}^{\S}$ (h)	5,67 (21)	6,00 (17)		
$T_{1/2}^{\S}$ (h)	7,85 (18)	7,81 (18)		
<p>* APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à 360 mg (Apotex inc.)  † Tiazac<sup>®</sup> en capsule à libération prolongée, fabriqué par Biovail Corporation (Ontario, Canada), a été acheté au Canada.  # D'après les moyennes des moindres carrés (MMC).  § Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.</p>				

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire et à doses multiples, de type croisé avec inversion de traitement a été menée auprès de 20 volontaires de sexe masculin en santé et à jeun, à l'état d'équilibre. La vitesse et le taux d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale de doses multiples d'APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsule et de TIAZAC<sup>®</sup> en capsule. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (Dose : 1 x 180 mg; puis 1 x 360 mg toutes les 24 heures pendant 6 jours) Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup>				
	Test*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>0</sub> (ng.h/mL)	5 079 5 220 (32)	4 979 5 136 (30)	102,0	De 95,6 à 108,8
$C_{max}$ (ng/mL)	371 380 (29)	367 382 (34)	101,3	De 95,0 à 108,0
$C_{min}$ (ng/mL)	98,1 108 (46)	101 107 (37)	97,4	De 82,9 à 114,4
$T_{max}^{\S}$ (h)	5,60 (15)	5,30 (14)		
Fluctuation <sup>§</sup> (%)	130 (21)	129 (17)		
<p>* APO-DILTIAZ TZ (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à 180 mg et à 360 mg (Apotex inc.)  † Tiazac<sup>®</sup> en capsule à libération prolongée, fabriqué par Biovail Corporation (Ontario, Canada), a été acheté au Canada.  # D'après les moyennes des moindres carrés (MMC).  § Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.</p>				

## PHARMACOLOGIE

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

Les premiers travaux expérimentaux ont révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Les travaux subséquents ont démontré que l'effet relaxant du diltiazem sur le muscle lisse ainsi que son effet inotrope négatif étaient le résultat de la capacité du médicament à bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant les canaux calciques lents indispensables à la conduction. Dans une étude où l'on a isolé et placé dans un bain de muscles des segments d'artère coronaire humaine obtenus au moment d'une transplantation cardiaque, le diltiazem a entraîné une relaxation presque complète des segments dont la contraction avait été induite par le potassium.

Des études menées sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ( $1,1 \times 10^{-7}$  M), le diltiazem entraînait chez le cobaye une diminution de la force contractile du pilier du cœur sans effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à des concentrations plus élevées ( $1,1 \times 10^{-5}$  M), une diminution de la tension contractile et une baisse de la dp/dt maximale ont été observées. Des études menées sur des cœurs de rats isolés et perfusés ont montré que le diltiazem ( $10^{-6}$  M) diminue la contractilité sans modifier la durée du potentiel d'action ni le potentiel de repos de la membrane. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour entraîner une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation est nettement inférieure à celle nécessaire pour produire un effet inotrope négatif.

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

Les expériences menées sur des modèles canins à thorax ouvert et fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et diminue la résistance vasculaire coronaire. Le diltiazem administré par voie intraveineuse (100 µg/kg) augmentait de 90 % le débit sanguin coronaire, l'effet prédominant s'exerçant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du débit sanguin coronaire a également été observée après l'administration de diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardiques des modèles ischémiques et non ischémiques. On a également constaté une diminution liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire générale ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucune variation importante des déterminants de la fonction ventriculaire gauche, comme la PTDVG ou la dp/dt VG, n'a été notée.

La baisse de la tension artérielle observée chez les patients recevant du diltiazem est attribuable à son effet vasodilatateur direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est induite ni par le blocage des récepteurs alpha du système nerveux sympathique, ni par la stimulation des récepteurs bêta, ni par le blocage ganglionnaire. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses pressives induites par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études menées chez l'animal, il appert que l'effet inotrope négatif du diltiazem est compensé par sa capacité à diminuer la postcharge et à induire une légère réponse réflexe adrénargique.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

Les effets toxiques apparaissent rapidement et la toxicité se manifestait par une diminution de l'activité spontanée, une ptose, une horripilation, une ataxie, une perte de tonicité musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique pratiquée sur les animaux qui sont morts ainsi que sur ceux qui ont survécu n'a révélé aucune anomalie.

La tolérance au médicament a été évaluée chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu par voie orale des doses de 12,5; 25; 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une diminution de l'activité, une diurèse et une mydriase ont été notées à la dose de 25 mg/kg. En outre, une sédation profonde et des vomissements ont été observés à la dose de 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, les deux animaux ont eu des convulsions et l'un d'eux est mort. Les lapins ont reçu des doses de 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes observés étaient une diminution de l'activité, une augmentation de la respiration, une salivation et un opisthotonos. L'un des deux lapins ayant reçu la dose de 300 mg/kg est mort, de même que les deux lapins du groupe ayant reçu la dose de 400 mg/kg.

### Toxicité subaiguë

Chez le rat, des doses de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées par voie orale pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie des animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a augmenté. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales liée au médicament dans le groupe recevant la dose la plus forte.

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



Des études de toxicité subaiguë d'une durée de 30 jours menées chez le chien ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lorsque le diltiazem était administré à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

### **Toxicité chronique/cancérogénicité**

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

Des rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. On a mis fin au traitement après 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de leur faible taux de survie. Un gain pondéral a été observé chez les femelles recevant 100 et 200 mg/kg et la consommation d'aliments a augmenté chez les deux sexes à ces doses. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation considérable du poids du foie chez les rats des deux sexes recevant 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a montré des signes de vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes liée à la dose chez les rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. À 24 mois, des effets similaires ont été observés chez les témoins et chez les animaux traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques n'a été constatée chez les rats traités par le diltiazem.

Des chiens ont reçu pendant 12 mois des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour de diltiazem par voie orale. Une suppression liée à la dose du gain pondéral a été remarquée après 6 mois.

### **Mutagénicité**

Un test de recombinaison et deux tests de mutation réverse d'Ames n'ont mis en évidence aucun effet mutagène.

## **ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION**

### **Résultats chez la souris**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses mg/kg</b>	<b>Moment de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Observations chez la progéniture</b>
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Du 7 <sup>e</sup> au 12 <sup>e</sup> jour	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsqu'une dose supérieure à 50 mg/kg était administrée.

Orale	Doses uniques de 12,5; 25; 50; 100; 200	L'un des jours compris entre le 7 <sup>e</sup> et le 14 <sup>e</sup> jour	Cas de division palatine et de malformation des extrémités ou du tronc nettement plus nombreux lorsqu'une dose de 50 ou de 100 mg/kg était administrée le 12 <sup>e</sup> jour.  Les malformations vertébrales s'observaient le plus souvent lorsqu'une dose de 50 ou de 100 mg/kg était administrée le 9 <sup>e</sup> jour.
Intrapéritonéale	0,2; 3,1; 6,3; 12,5; 25	Du 7 <sup>e</sup> au 12 <sup>e</sup> jour	La mortalité fœtale augmentait considérablement lorsqu'une dose égale ou supérieure à 12,5 mg/kg était administrée. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1; 6,3; 12,5; 25; 50	L'un des jours compris entre le 5 <sup>e</sup> et le 16 <sup>e</sup> jour	Brachydactylie et hématome des extrémités lorsqu'une dose de 50 mg/kg était administrée le 13 <sup>e</sup> jour.  Des malformations dans la partie de la colonne vertébrale allant du thorax au coccyx et des malformations des côtes étaient observées lorsqu'une dose égale ou supérieure à 25 mg/kg était administrée le 9 <sup>e</sup> jour.

### Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Du 9 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> jour	Aucun effet tératogène. Taux de mortalité fœtale élevé lorsque des doses de 200 et de 400 mg/kg étaient administrées.
Orale	10, 30, 100	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour	Aucun effet tératogène.

Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	L'un des jours compris entre le 9 <sup>e</sup> et le 14 <sup>e</sup> jour	Incidence importante de malformations du squelette touchant les vertèbres et les sternèbres lorsqu'une dose de 400 mg/kg était administrée le 11 <sup>e</sup> jour. Œdème généralisé et queue courte ou absence de queue observés lorsqu'une dose de 600 mg/kg était administrée le 12 <sup>e</sup> jour.
Intrapéritonéale	0,2; 2,0; 20; 40; 80	Du 9 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> jour	Une brachydactylie et un hématome des pattes antérieures et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale étaient observés lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée.
Intrapéritonéale	80	Du 9 <sup>e</sup> au 11 <sup>e</sup> jour	Anomalies des vertèbres.
Intrapéritonéale	80	Du 12 <sup>e</sup> au 14 <sup>e</sup> jour	Brachydactylie et hématome des pattes antérieures, malformations de la queue et taux élevé de mortalité fœtale.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80	L'un des jours compris entre le 9 <sup>e</sup> et le 14 <sup>e</sup> jour	Le taux de mortalité fœtale augmentait le 11 <sup>e</sup> jour, atteignait 100 % le 12 <sup>e</sup> jour et diminuait par la suite. Des malformations des membres et de la queue apparaissaient lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée les 13 <sup>e</sup> et 14 <sup>e</sup> jours. Des malformations de la colonne vertébrale étaient observées lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée le 11 <sup>e</sup> jour.
	Doses uniques de 40	L'un des jours compris entre le 11 <sup>e</sup> et le 14 <sup>e</sup> jour	Aucun effet tératogène.

## Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	17,5; 35; 70	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour	<p>Une augmentation importante du nombre de malformations du squelette se produisait lorsqu'une dose de 35 mg/kg était administrée.</p> <p>Toutes les femelles gravides avortaient entre le 21<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour de gestation lorsqu'une dose de 70 mg/kg était administrée.</p>
Intrapéritonéale	6,3; 12,5; 25	Du 7 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour	<p>Le taux de mortalité fœtale augmentait considérablement à la dose de 12,5 mg/kg et il atteignait 100 % à la dose de 25 mg/kg. Des anomalies du squelette et des malformations externes apparaissaient lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg était administrée. Leur incidence n'était pas significative sur le plan statistique en raison du nombre peu élevé de fœtus survivants.</p>

Dans des études sur la fertilité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. Dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg, on a observé une diminution du nombre de rates s'accouplant avec succès. Cependant, les taux de gestation globaux et l'intervalle précoïtal moyen étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem du 14<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour de postpartum. Le diltiazem était associé à une diminution du poids initial des petits et à une baisse de leur taux de survie. À la dose de 100 mg/kg/jour, une dystocie était visible. Les malformations de la rétine et de la langue étaient plus fréquentes chez les petits du groupe recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

## BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

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

- 15) Zelis RR *et al.* The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am. J. Cardiol.*,1982;49:529-532.
- 16) Monographie de Tiazac<sup>®</sup> (chlorhydrate de diltiazem) en capsule à libération prolongée. Valeant Canada LP, n<sup>o</sup> de contrôle 168389, date de préparation : 8 janvier 2014.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **APO-DILTIAZ TZ**

#### **Chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée**

Veillez lire attentivement le présent feuillet avant de commencer à prendre APO-DILTIAZ TZ et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-DILTIAZ TZ. Parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-DILTIAZ TZ.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

APO-DILTIAZ TZ est utilisé pour :

- le traitement de l'**hypertension artérielle** légère ou modérée;
- la prise en charge de l'**angine de poitrine** associée à l'effort (douleur thoracique).

APO-DILTIAZ TZ est normalement utilisé chez les patients traités par d'autres médicaments servant à diminuer la tension artérielle qui se sont révélés inefficaces ou qui sont associés à des effets secondaires inacceptables.

#### **Effets de ce médicament :**

APO-DILTIAZ TZ appartient au groupe de médicaments nommé « bloqueurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». APO-DILTIAZ TZ dilate les artères, ce qui fait baisser la tension artérielle. APO-DILTIAZ TZ réduit la quantité d'oxygène dont le muscle cardiaque a besoin, ce qui permet de soulager la douleur thoracique.

#### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas utiliser APO-DILTIAZ TZ si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux;
- vous avez une tension artérielle très faible (pression systolique inférieure à 90 mm Hg);
- vous présentez des troubles du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- vous présentez une insuffisance cardiaque grave accompagnée de liquide dans les poumons;
- vous prenez le médicament nommé « dantrolène », servant à soulager les spasmes musculaires violents ou une forte fièvre.

#### **Ingrédient médicinal :**

Chlorhydrate de diltiazem

#### **Ingrédients non médicinaux importants :**

APO-DILTIAZ TZ en capsule dosée à 120, 180, 240, 300 et 360 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : carboxyméthylcellulose sodique, eudragit, méthylcellulose, cellulose microcristalline et talc.

Les parois de la capsule vide contiennent des ingrédients non médicinaux, soit de la gélatine et du dioxyde de titane, ainsi que les colorants suivants :

- 120 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3

- 180 mg : Vert FD&C n° 3
- 240 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3, vert FD&C n° 3
- 300 mg : Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3
- 360 mg : Vert FD&C n° 3

#### **Formes posologiques :**

Capsule dosée à 120, 180, 240, 300 et 360 mg.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Avant de prendre APO-DILTIAZ TZ, vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux d'APO-DILTIAZ TZ;
- vous avez une tension artérielle très faible;
- vous avez déjà eu une réaction, mauvaise ou inhabituelle, à un médicament contenant du diltiazem;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous avez récemment subi une crise cardiaque;
- votre glycémie est élevée ou si vous êtes atteint de diabète;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, APO-DILTIAZ TZ pourrait interagir avec d'autres médicaments. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle. Il peut être nécessaire de surveiller plus étroitement votre dose ou votre état si vous prenez d'autres médicaments.

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-DILTIAZ TZ sont les suivants :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par le suffixe « azole »;
- les médicaments qui servent à maîtriser le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- certains antibiotiques, comme l'érythromycine et la rifampicine, ne doivent pas être pris avec APO-DILTIAZ TZ. En cas de doute, consultez votre pharmacien;
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les autres médicaments pour maîtriser la tension artérielle; les alpha-bloquants, les bêta-bloquants;
- les médicaments pour le cœur, soit l'amiodarone, la digoxine, les dérivés digitaliques, le flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine, le vérapamil;
- les anesthésiques;
- le lithium et l'imipramine utilisés pour le traitement de certains types de maladies mentales;
- les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins : les dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action;
- les médicaments qui servent à maîtriser les convulsions : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne;
- la warfarine, utilisée comme anticoagulant;
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : les statines;
- la théophylline, qui sert à traiter les troubles respiratoires;
- la terfénadine ou la ranitidine qui servent à traiter les allergies;
- les médicaments qui servent à maîtriser les ulcères d'estomac, comme la cimétidine, augmentent les effets d'APO-DILTIAZ TZ;
- les multivitamines avec minéraux (produits contenant du calcium);
- les médicaments qui servent à traiter l'inflammation : les corticostéroïdes, la méthylprednisolone;

- le dantrolène, qui sert à soulager les spasmes musculaires violents ou la forte fièvre.

L'alcool peut causer une hypotension et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout, en particulier après la première dose et lorsqu'on augmente la dose. Avisez votre médecin si vous ressentez des étourdissements ou une sensation de « tête légère », si vous vous évanouissez, si votre tension artérielle baisse ou si votre rythme cardiaque augmente.

S'il est consommé trop souvent pendant le traitement par APO-DILTIAZ TZ, le jus de pamplemousse peut causer des maux de tête, une irrégularité des battements cardiaques, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicé et des douleurs thoraciques. Avertissez votre médecin si vous éprouvez de tels symptômes. Le cas échéant, votre médecin peut recommander d'éviter de consommer du jus de pamplemousse.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

N'omettez aucune dose et ne prenez aucune dose supplémentaire, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr(e) des directives, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez APO-DILTIAZ TZ en suivant à la lettre les directives de votre médecin. Prenez APO-DILTIAZ TZ une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour. Vous NE DEVEZ PAS croquer ni écraser les capsules APO-DILTIAZ TZ.

### Posologie habituelle chez l'adulte : Hypertension

**Dose initiale habituelle :** de 180 à 240 mg, une fois par jour.  
Certains patients peuvent prendre 120 mg par jour.  
**Dose maximale :** 360 mg par jour.

### Angine de poitrine

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.  
**Dose initiale :** de 120 à 180 mg, une fois par jour. On peut augmenter lentement la dose (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez toujours les directives de votre médecin.

### Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la aussitôt que vous y pensez. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel.

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

Effets secondaires possibles :

- maux de tête, étourdissements, malaise;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle;

- fatigue et faiblesse inhabituelles;
- dérangements d'estomac.

APO-DILTIAZ TZ peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre médecin décidera du moment où effectuer des épreuves de laboratoire et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale	
	Cas graves seulement	Dans tous les cas		
Fréquent	<b>Hypotension :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de « tête légère »  Peut survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
	<b>Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers</b>		√	
	<b>Œdème périphérique :</b> enflure des chevilles	√		
	<b>Infection des voies respiratoires :</b> pharyngite, rhinite		√	
	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Peu fréquent	<b>Dépression :</b> moral bas, perte d'intérêt pour les activités habituelles, changement des habitudes de sommeil et de l'appétit	√		
	<b>Bloc cardiaque :</b> affection du système électrique du cœur causant une sensation de « tête légère », des évanouissements et des battements cardiaques irréguliers			√
	<b>Crise cardiaque :</b> essoufflement, douleur thoracique			√



**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Angine de poitrine</b> : douleur thoracique		√	
<b>Insuffisance cardiaque</b> : essoufflement, enflure des jambes et intolérance à l'effort		√	
<b>Troubles oculaires</b> : vision réduite, irritation, yeux rouges et douloureux	√		
<b>Augmentation de la glycémie</b> : miction, soif et faim fréquentes	√		
<b>Rare</b>		√	
<b>Trouble hépatique</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Fréquence inconnue</b>			√
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), soit toute combinaison de l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants : éruption cutanée qui démange, rougeurs, formation de cloques et desquamation touchant la peau et (ou) les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou articulaires, jaunissement de la</b>			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	peau ou des yeux, urine foncée		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise d'APO-DILTIAZ TZ, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

Conservez les capsules APO-DILTIAZ TZ à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de l'humidité excessive. **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

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

**En ligne, à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.**

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

**En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**  
**par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**  
**par la poste à : Programme Canada Vigilance Santé Canada**  
**Indice postal 0701E**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.**

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

**POUR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au numéro de téléphone suivant :

1-800-667-4708.

Le présent dépliant est également disponible à l'adresse suivante :  
<http://www.apotex.com/ca/fr/products/default.asp>.

Le présent dépliant été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario)  
M9L 1T9.

Dernière révision : 10 novembre 2014