

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrDILTIAZEM TZ**

Chlorhydrate de diltiazem  
Capsules à libération prolongée

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

Norme du fabricant

Antihypertenseur/antiangineux

**PRO DOC LTÉE**  
2925, boul. Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date de révision :  
06 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249784

**PrDiltiazem TZ**  
Chlorhydrate de diltiazem  
Capsules à libération prolongée  
120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg  
Antihypertenseur/antiangineux

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

DILTIAZEM TZ (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur de l'influx cellulaire d'ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste de l'ion calcium).

### **Mode d'action**

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

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

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

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

### **Effets hémodynamiques et électrophysiologiques**

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée aussi bien que debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Durant l'exercice dynamique, les augmentations de la tension diastolique sont inhibées tandis que la tension systolique maximale réalisable n'est habituellement pas touchée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximum est réduite. Les études entreprises à ce jour, principalement chez les patients avec fonction ventriculaire normale, ont démontré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la tension en fin de diastole du ventricule gauche n'ont pas été touchés.

Le traitement chronique par le diltiazem ne produit aucun changement, ou une augmentation, des catécholamines plasmatiques en circulation. Aucune activité accrue de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a, toutefois, été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

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

### **Pharmacocinétique**

Le diltiazem est bien absorbé depuis le tractus gastro-intestinal et il est sujet à un effet de premier passage étendu produisant une biodisponibilité absolue (par rapport à l'administration intraveineuse) d'environ 40 %.

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/ml et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) suite à l'administration d'une dose unique ou multiple est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Les études de fixation sérique humaine *in vitro* ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est fixé aux protéines plasmatiques. Suite à un métabolisme hépatique intensif, seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine et 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques du chlorhydrate de diltiazem comprennent la N- et O-déméthylation (par le cytochrome P450), la déacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), outre la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme CYP participant à la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20 % du médicament mère et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronarienne.

### **Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem**

Par rapport à un schéma thérapeutique de comprimés à libération immédiate à l'état d'équilibre, environ 93 % du médicament est absorbé depuis la préparation de chlorhydrate de diltiazem. Lorsque la capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem était co-administrée avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'était pas touchée; cependant, la  $T_{max}$  est survenue un peu plus tôt. La libération massive ne survient pas. La demi-vie d'élimination apparente après une administration unique ou multiple est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

La capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem démontre une pharmacocinétique non linéaire. L'augmentation de 120 à 240 mg de la dose quotidienne de capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem s'accompagne d'une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,4 fois. L'augmentation de 240 à 360 mg de la dose provoque une augmentation de 1,5 fois de l'ASC.

Dans une étude menée auprès de 14 sujets en santé, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée ont été comparés à ceux du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération contrôlée à raison de 240 mg/jour.

Comparativement au chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée, la biodisponibilité du chlorhydrate de diltiazem en capsule 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  $C_{max}$  relative moyenne était de 121 %.

### Biodisponibilité comparée

Une bioétude menée auprès de sujets volontaires en santé et à jeun avec des capsules de DILTIAZEM TZ 360 mg et le médicament de référence canadien a montré que les produits sont bioéquivalents (voir les tableaux qui suivent).

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée Capsules 1 x 360 mg de DILTIAZEM TZ depuis des données mesurées (à jeun)**

Paramètre	Moyenne géométrique Arithmétique (% CV)		Ratio en % de moyenne géométrique
	Test*	Référence†	
ASC <sub>0-T</sub> (ng.h/ml)	3378,92 3566,1 (33,41 %)	3333,28 3511,7 (32,14 %)	101,37
ASC <sub>I</sub> (ng.h/ml)	3466,31 3663,5 (33,81 %)	3470,12 3668,0 (33,21 %)	99,89
C <sub>max</sub> (ng/ml)	216,052 225,902 (31,27 %)	193,462 204,547 (34,35 %)	111,68
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	- 7,00 (1,08 %)	- 6,00 (1,77 %)	
K <sub>el</sub> <sup>#</sup> (1/h)	- 0,0909 (22,08 %)	- 0,0825 (28,08 %)	
T <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (h)	- 7,96 (21,20 %)	- 8,97 (25,45 %)	

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

\* DILTIAZEM TZ

# Pour les paramètres transformés par Ln, l'antilogarithme de la moyenne (à savoir, la moyenne géométrique) est présenté

† Tiazac (Valeant, anciennement Crystaal Corporation) acheté au Canada

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée Capsules 1 x 360 mg de DILTIAZEM TZ depuis des données mesurées (état non à jeun)**

Paramètre	Moyenne géométrique Arithmétique (% CV)		Ratio en % de moyenne géométrique
	Test*	Référence†	
ASC <sub>0-T</sub> (ng.h/ml)	3833,95 3982,6 (27,99 %)	3837,46 3966,1 (25,40 %)	99,91
ASC <sub>I</sub> (ng.h/ml)	3906,80 4067,6 (28,90 %)	3926,32 4064,3 (26,01 %)	99,50
C <sub>max</sub> (ng/ml)	269,218 276,038 (21,74 %)	261,791 269,098 (22,55 %)	102,84
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	- 6,00 (1,21 %)	- 6,00 (1,17 %)	
K <sub>el</sub> <sup>#</sup> (1/h)	- 0,1008 (22,91 %)	- 0,0957 (22,09 %)	- S/O
T <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (h)	- 7,18 (20,32 %)	- 7,57 (21,41 %)	

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

\* DILTIAZEM TZ

# Pour les paramètres transformés par Ln, l'antilogarithme de la moyenne (à savoir, la moyenne géométrique) est présenté

† Tiazac (Valeant, anciennement Crystaal Corporation) acheté au Canada

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée Capsules 1 x 360 mg de DILTIAZEM TZ depuis des données mesurées (doses multiples - à jeun)**

Paramètre	Moyenne géométrique Arithmétique (% CV)		Ratio en % de moyenne géométrique
	Test*	Référence†	
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	4804,03 5123,09 (41,16 %)	4790,13 5066,98 (37,70 %)	100,29 %
C <sub>max</sub> (ng/ml)	344,97 372,413 (44,56 %)	346,94 367,800 (37,97 %)	99,43 %
C <sub>min</sub>	87,65 95,892 (49,38 %)	93,26 100,325 (41,61 %)	93,99 %
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	6,00 (25,73 %)	5,00 (26,82 %)	
FL <sup>#</sup> (%)	128,88 (17,62 %)	127,80 (24,71 %)	

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

# exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

\* DILTIAZEM TZ

† Tiazac (Valeant, anciennement Crystaal Corporation) acheté au Canada

## **Pharmacodynamique**

**Hypertension :** dans une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo sur 198 patients souffrant d'hypertension essentielle faible à modérée, du chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été administré pendant 4 semaines. Les changements de la tension artérielle diastolique mesurés au point minimum (24 heures après la dose) pour le placebo, 90 mg, 180 mg et 360 mg étaient, respectivement, de -5,4, -6,3, -6,2 et -8,2 mmHg.

Un autre essai clinique à double insu et contrôlé par placebo portant sur 56 patients souffrant d'hypertension essentielle faible à modérée et traités pendant 8 semaines était basé sur un modèle d'augmentation de la dose. La tension artérielle diastolique en position couchée mesurée au point minimum après des intervalles de deux semaines de traitement à l'aide de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée était réduite de -3,7 mmHg avec une dose de 120 mg/jour par rapport à -2,0 mmHg avec le placebo, de -7,6 mmHg après augmentation à 240 mg/jour par rapport à -2,3 mmHg avec le placebo, de -8,1 mmHg après augmentation à 360 mg/jour par rapport à -0,9 mmHg avec le placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée maîtrisée par le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée administrées en monothérapie ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir la même dose de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée ou de chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence de la tension artérielle diastolique au point minimum entre les groupes chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée regroupés était de 0,19 mmHg (intervalle de confiance à 90 % de -1,2 à 1,6 mmHg). Les données basées sur les mêmes comparaisons de doses soutenaient ce résultat.

**Angine :** dans un essai à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, 158 patients souffrant d'angine stable chronique ont, après titrage, été traités pendant 2 semaines à leur dose d'entretien cible de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée.

Le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée a augmenté les temps de tolérance à l'exercice dans un protocole d'exercice de Bruce, au point minimum, 24 heures après l'administration. Les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour. Au sommet, 8 heures après l'administration, les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

### **Hypertension essentielle**

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

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

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

### **Angine stable chronique**

DILTIAZEM TZ est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

DILTIAZEM TZ peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'angine stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, les patients doivent être surveillés de près (voir MISES EN GARDE, Utilisation avec des bêta-bloquants).

Étant donné que l'innocuité et l'efficacité de DILTIAZEM TZ dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été établies, son utilisation pour ces indications n'est pas recommandée.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

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

Chez les petits de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence de fente palatine et de membres difformes était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient les plus prévalentes lors de l'administration du médicament le jour 9. Chez les rats, un taux de

mortalité significativement plus élevée de fœtus était présent lors de l'administration orale de 200 et de 400 mg/kg les jours 9 à 14 de la gestation. Les études portant sur l'administration d'une dose orale unique à des rats ont révélé une incidence significative de malformations squelettiques chez les petits du groupe recevant 400 mg/kg le jour 11. Chez les lapins, toutes les mères enceintes recevant 70 mg/kg par voie orale du jour 6 à 18 de la gestation ont fait une fausse couche; à 35 mg/kg, une hausse significative de malformations squelettiques a été relevée chez les petits.

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

## **MISES EN GARDE**

### **Conduction cardiaque**

Le chlorhydrate de diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de recouvrement du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (particulièrement chez les patients souffrant de la maladie du sinus) ou un bloc AV au deuxième ou au troisième degré (13 de 3007 patients ou 0,43 %). La prise concomitante de diltiazem avec des bêta-bloquants ou la digitale peut provoquer des effets additifs sur la conduction cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

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

### **Utilisation avec des bêta-bloquants**

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

En règle générale, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients présentant une fonction ventriculaire gauche compromise pendant qu'ils prennent des bêta-bloquants. Cependant, dans

des cas exceptionnels, lorsque, de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est considérée essentielle, cette utilisation doit être entreprise progressivement dans un contexte hospitalier.

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

### **Hypotension**

Les baisses de tension artérielle associées au traitement par chlorhydrate de diltiazem peuvent parfois provoquer une hypotension symptomatique.

### **Patients avec infarctus du myocarde**

L'administration de diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour débutée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde était associée à une augmentation des événements cardiaques chez des patients souffrant de congestion pulmonaire et à aucun effet général sur la mortalité. Bien que les préparations de diltiazem à libération prolongée n'aient pas été étudiées dans l'infarctus aigu du myocarde, leur administration peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

### **Lésion hépatique aiguë**

Des hausses significatives de phosphatase alcaline, CPK, LDH, AST, ALT et des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'une relation de cause à effet au diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament est soupçonnée (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

## **PRÉCAUTIONS**

### **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.

### **Fonction hépatique ou rénale compromise**

Étant donné que le chlorhydrate de diltiazem est considérablement métabolisé par le foie et excrété par les reins et dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire et un titrage soigné de la posologie sont recommandés chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale ou hépatique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Patients atteints de diabète**

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

### Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

### Mères qui allaitent

Le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Si l'utilisation du diltiazem est jugée essentielle, on doit entreprendre une autre méthode pour nourrir les bébés.

### Utilisation chez les personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). L'incidence de réactions indésirables est d'environ 13 % plus élevée au sein de ce groupe. Les réactions indésirables qui surviennent le plus souvent sont les suivantes : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc recommandé de procéder soigneusement dans le titrage.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Comme pour tous les médicaments, il faut procéder prudemment lors du traitement de patients prenant des médicaments multiples. Les inhibiteurs calciques subissent une biotransformation par le système cytochrome P450. La co-administration de diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut modifier la biodisponibilité. Les posologies de médicaments de métabolisme similaire, particulièrement ceux à faible ratio thérapeutique, et surtout chez les patients avec atteinte rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt du diltiazem co-administré afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

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

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

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

### **Interactions médicaments-médicaments**

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

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

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) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H <sub>2</sub> (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C <sub>max</sub> ) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour, et une dose orale 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 P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.

<b>Agents</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de verapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ niveau sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec	Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le diltiazem ou

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine.	le vérapamil lorsque l'ivabradine est utilisée. Des effets additifs sont causés par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui font baisser le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) en inhibant le CYP3A4. Cela pourrait entraîner une diminution exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir CONTRE-INDICATIONS).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet anti-arythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de 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 courte ou 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 des canaux calciques. Les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite est requise. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été rapportés lors de la coadministration d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem et des décès sont survenus chez des patients traités à la simvastatine. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, on devrait considérer une réduction de la dose de la statine. Dans une étude portant sur 10 volontaires sains traités à qui on a administré 20 mg de simvastatine après un traitement de 2 semaines avec le diltiazem à 240 mg, on a observé une augmentation significative de la C <sub>max</sub> moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.
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

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

## **Interactions médicament-aliment**

### **Alcool**

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

### **Jus de pamplemousse**

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

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour une éventuelle augmentation des effets indésirables du diltiazem comme des maux de tête, des battements de cœur irréguliers, un œdème, un gain de poids inexplicé 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.

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

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

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

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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

Lors d'essais cliniques sur le diltiazem portant sur plus de 3300 patients, les réactions indésirables les plus répandues étaient les maux de tête (4,6 %), l'œdème (4,6 %), les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,7 %), le bloc AV au premier degré (2,4 %), la bradycardie (1,7 %), les bouffées vasomotrices (1,5 %), la nausée (1,4 %), l'éruption cutanée (1,2 %) et la dyspepsie (1,0 %).

**Les événements suivants ont également été signalés avec une fréquence de moins de 1 % :**

**Cardiovasculaires :** angine, arythmie, bloc AV (deuxième ou troisième degré), bloc de branche, insuffisance cardiaque congestive, anomalies à l'ECG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

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

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

**Troubles Gastro-intestinaux :** anorexie, constipation, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, soif, vomissement, gain de poids.

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

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

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

**Troubles du système nerveux et psychiatriques :** rêves anormaux, amnésie, dépression, démarche anormale, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, somnolence, tintement, tremblement.

**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.

### **Surveillance post-commercialisation**

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

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

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

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

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

*Affections gastro-intestinales:* hyperplasie gingivale

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

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

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

*Affections hépatobiliaires:* hépatite

*Troubles rénaux:* lésion / insuffisance rénale aiguë

*Troubles de l'appareil reproducteur et des seins:* gynécomastie

*Troubles oculaires:* rétine détachée, rétinopathie

*Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:* myopathie

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

### **Hypertension**

Une évaluation d'innocuité a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées par placebo chez 345 patients hypertendus (chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée n = 243; placebo n = 102) qui étaient traités par chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (13 %), œdème (5 %), maladie gastro-intestinale (5 %), douleur (4 %), vasodilatation (3 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %) et palpitations (2 %).

Les pourcentages suivant d'effets indésirables, divisés par système, a été signalé ainsi :

**Cardiovasculaires :** œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris hypotension, syncope et bouffées congestives (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

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

**Gastro-intestinaux** : maladie gastro-intestinale, y compris dyspepsie, nausée (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), bouche sèche (1 %).

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

Les effets indésirables les plus fréquents pour les patients traités par placebo au cours des essais susmentionnés étaient : maux de tête (17 %), œdème (3 %), maladie gastro-intestinale (2 %), douleur (5 %), vasodilatation (1 %), asthénie (6 %), étourdissements (4 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), dyspnée (1 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %).

### **Angine**

L'innocuité du chlorhydrate de diltiazem a été évaluée chez 158 patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique traités par chlorhydrate de diltiazem à des doses variant entre 120 et 360 mg par jour et chez 50 patients traités par placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par chlorhydrate de diltiazem ont éprouvé un ou de plusieurs événements indésirables par rapport à 18 % des patients du groupe placebo. Une cessation attribuable à des événements indésirables a été nécessaire chez 3 patients traités par 240 mg/jour de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (8 %), douleur (4 %), étourdissements (3 %) et œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages suivant d'effets indésirables, divisés par système, a été signalé ainsi :

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

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

**Gastro-intestinaux** : 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 %).

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, veuillez contacter votre centre antipoison régional.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

On a signalé des cas de surdose de diltiazem à des doses variant entre moins de 1 à 18 g. La plupart des cas de dénouement fatal comportaient l'ingestion de médicaments multiples.

Les événements observés suite à une surdose de diltiazem comprenaient: bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus, lésion rénale, arrêt sinusal, bloc cardiaque, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque et insuffisance cardiaque. La plupart des rapports de cas de surdose décrivaient une quelconque mesure médicale de soutien et/ou un traitement médicamenteux. La bradycardie répondait souvent d'une manière favorable à l'atropine, tout comme le faisait le bloc cardiaque, bien que la stimulation cardiaque ait aussi été utilisée souvent pour traiter le bloc cardiaque. Les liquides et les vasopresseurs ont été utilisés pour maintenir la tension artérielle et, dans des cas d'insuffisance cardiaque, on a administré des agents inotropes. Certains patients ont également été traités par soutien ventilatoire, lavage gastrique, charbon activé et calcium intraveineux.

L'efficacité de l'administration intraveineuse de calcium pour inverser les effets pharmacologiques de la surdose de diltiazem n'a pas été cohérente. Dans quelques cas rapportés, une surdose d'inhibiteurs calciques associée à une hypotension et à une bradycardie qui était initialement réfractaire à l'atropine a mieux répondu à l'atropine après que les patients aient reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, du calcium a été administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) au cours d'une période de 5 minutes, et l'administration a été répétée, au besoin, toutes les 10 à 20 minutes. Du gluconate de calcium a également été administré comme perfusion continue au taux de 2 par heure pendant 10 heures. Des perfusions de calcium peuvent s'avérer nécessaires pendant une période de 24 heures ou plus. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes d'hypercalcémie.

Dans l'hypothèse d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, des mesures appropriées de soutien doivent être prises en sus du lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

### **Bradycardie**

Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer prudemment de l'isoprotérénol.

### **Bloc AV de haut degré**

Traiter comme pour une bradycardie ci-dessus. Un bloc AV de haut degré fixe doit être traité par stimulation cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque**

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

### **Hypotension**

Vasopresseurs (p. ex., dopamine ou bitartrate de lévartérénol). Le traitement et la posologie effectifs doivent dépendre de la gravité de la situation clinique ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

DILTIAZEM TZ ne doit pas être mâché ni écrasé. Il n'a pas été démontré que DILTIAZEM TZ était bioéquivalent aux autres préparations de diltiazem (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Hypertension**

Lorsqu'on l'emploie comme monothérapie, les doses habituelles de départ sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; les ajustements posologiques doivent donc être planifiés en conséquence.

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

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des capsules DILTIAZEM TZ ou des antihypertenseurs concomitants lors de leur combinaison. Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS concernant l'utilisation avec les bêta-bloquants.

### **Angine**

Les posologies pour le traitement de l'angine doivent être ajustées aux besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg une fois par jour. Des patients individuels peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Au besoin, le titrage doit être effectué au cours d'une période allant de 7 à 14 jours.

L'expérience est limitée avec les doses de plus de 360 mg. Cependant, l'incidence d'événements indésirables augmente au fur et à mesure de l'augmentation de la dose avec bloc AV au premier degré, étourdissements et bradycardie sinusale ayant la plus forte relation avec la dose. Les doses de plus de 360 mg ne sont donc pas recommandées.

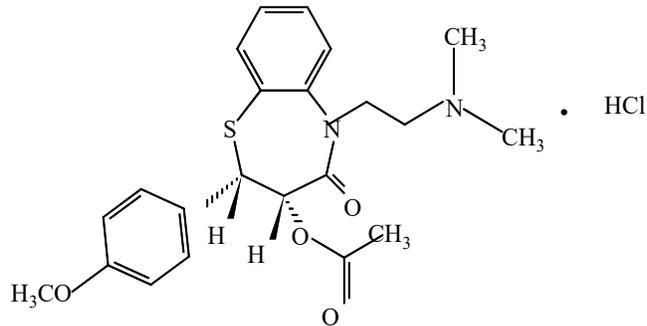
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Nom commun : chlorhydrate de diltiazem

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

Formule structurelle :



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

Poids moléculaire : 450,98

Point de fusion : 209,5 à 212

Valeur du pH : Le pH d'une solution aqueuse saturée de chlorhydrate de diltiazem dans l'eau est de 3,0. Une solution 1 % (p/p) du médicament dans l'eau a un pH de 4,2. Un pH de  $4,7 \pm 0,3$  a été signalé pour une solution 1,0 % (p/v) de chlorhydrate de diltiazem dans l'eau.

Valeur pKa : 8,91

Propriétés physicochimiques : le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé au goût amer. Il est librement soluble dans l'eau, le méthanol et le chloroforme.

### CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant étanche à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Les capsules à libération prolongée de DILTIAZEM TZ sont offertes dans les teneurs suivantes :

**120 mg** : chaque capsule de gélatine, à chapeau et corps opaques violets, portant l'impression RXP 120 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 120 mg. Ingrédients non médicinaux : D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc.

**180 mg** : chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque vert et corps opaque blanc, portant l'impression RXP 180 en noir sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 180 mg. Ingrédients non médicinaux : oxyde de fer noir, FD&C vert n° 3, dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, polyhydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc.

**240 mg** : chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque violet et corps opaque vert, portant l'impression RXP 240 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 240 mg. Ingrédients non médicinaux: D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, D&C vert n° 3, dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc.

**À 300 mg** : chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque violet et corps opaque blanc, portant l'impression RXP 300 en noir sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 300 mg. Ingrédients non médicinaux : oxyde de fer noir, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc.

**360 mg** : chaque capsule gélatineuse, à chapeau et corps opaques verts, portant l'impression RXP 360 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 360 mg. Ingrédients non médicinaux : FD&C vert n° 3, dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, polyhydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Bouteilles de 100.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Des études sur différents modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ( $1,1 \times 10^{-7}M$ ), le diltiazem a causé une réduction de la force contractile du muscle papillaire du cochon d'Inde sans aucun effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à concentrations plus élevées ( $1,1 \times 10^{-5}M$ ), on a pu observer une diminution de la tension contractile aussi bien qu'une baisse du  $dp/dt$  maximum. Des études effectuées sur des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem ( $10^{-6}M$ ) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de la membrane au repos. Plusieurs modèles expérimentaux ont montré que la concentration de diltiazem nécessaire à l'obtention de la décontraction des muscles lisses et à la vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

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

Les expériences chez les modèles de chiens à poitrine ouverte aussi bien que fermée indiquent que le diltiazem accroît le flux sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. Le diltiazem intraveineux (100 mcg/kg) a accru de 90 % le flux sanguin coronarien avec un effet prédominant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du flux sanguin coronarien a également été observée suite à l'administration de diltiazem dans la région épocardique aussi bien que sous-endocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. On a également observé une baisse liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction du VG tels que la tension en fin de diastole du ventricule gauche ou le  $dp/dt$  du VG.

La réduction de la tension artérielle qui est observée avec le diltiazem est attribuable à un effet vasodilatatoire direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est pas opérée par le blocage sympathique des alpha-récepteurs, la stimulation des bêta-récepteurs ni le blocage ganglionnaire. Il a été montré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives provoquées par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL <sub>50</sub> mg/kg	DL <sub>50</sub> Marges de confiance 95 % (mg/kg)
Orale	Souris	M&F	415 à 700	(343 à 736)
	Rats	M&F	560 à 810	(505 à 1004)
SC	Souris	M&F	260 à 550	(220 à 672)
IP	Souris	M&F	187	(165 à 211)
	Rats	M&F	211	(155 à 287)
IV	Souris	M&F	58 à 61	(52 à 69)
	Rats	M&F	38 à 39	(33 à 44)

Les effets toxiques sont apparus rapidement et la toxicité comprenait la réduction de l'activité spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts aussi bien que des survivants n'a révélé aucune anomalie.

La tolérance a été évaluée chez les lapins et les chiens. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une activité réduite, une diurèse et une mydriase ont été observées à 25 mg/kg. Une sédation lourde et un vomissement ont également été observés à 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, des convulsions sont survenues et un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300, 400 mg/kg. Les principaux symptômes étaient la baisse d'activité, l'augmentation de la respiration, la salivation et l'opisthotonos. Un des deux lapins est mort à 300 mg/kg, et les deux lapins du groupe de 400 mg/kg sont morts.

### Toxicité subaiguë

Chez les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées pendant 28 ou 30 jours. Le poids hépatique relatif d'animaux recevant 250 et 500 mg/kg/jour a augmenté. Un examen microscopique a révélé une dégénérescence liée au médicament des cellules hépatiques et rénales au sein du groupe à la dose la plus élevée.

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

Des études subaiguës de 30 jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lors de l'administration de diltiazem à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant la dose de 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

### **Toxicité chronique/cancérogénicité**

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

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

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

### **Pouvoir mutagène**

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

### **Études sur la reproduction**

#### **Résultats chez les souris**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses mg/kg</b>	<b>Heure de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Résultats chez les petits</b>
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg a été administré.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours 7 à 14	La fente palatine et les malformations des membres ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés au jour 12.  La plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée à l'administration de 50 ou de 100 mg/kg au jour 9.
Intra-péritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	La mortalité fœtale était grandement accrue lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg ou plus était administrée. Aucun effet tératogène n'a été démontré.

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Intra-péritonéale	Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	<p>Une brachydactylie et un hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13.</p> <p>Des malformations de la colonne vertébrale du niveau thoracique au niveau coccygien et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus était administrée au jour 9.</p>

### Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité chez les fœtus lors de l'administration des doses de 200 et de 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
Intra-péritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.
Intra-péritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intra-péritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
Intra-péritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

### Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques.  Toutes les mères enceintes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.
Intra-péritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

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

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

## RÉFÉRENCES

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. Valeant Canada LP. Monographie de produit : Tiazac. Numéro de contrôle de la présentation : 237804. 3 juillet 2020.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**P<sup>r</sup>DILTIAZEM TZ**  
Chlorhydrate de diltiazem  
Capsules à libération prolongée

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

DILTIAZEM TZ est prescrit pour :

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

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

##### Les effets de ce médicament :

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

DILTIAZEM TZ diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas DILTIAZEM TZ si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mmHg);
- vous avez un rythme cardiaque très lent (40 battements/min ou moins);
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous prenez un médicament appelé dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
- Vous prenez de l'ivabradine.

##### L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de diltiazem

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, polyméthacrylate, polysorbate, povidone, sphères de sucre, stéarate de magnésium, et talc.

##### DILTIAZEM TZ contient aussi :

**120 mg :** D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1  
**180 mg :** oxyde de fer noir, FD&C vert n° 3  
**240 mg :** D&C vert n° 3, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1  
**300 mg :** oxyde de fer noir, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1  
**360 mg :** vert n° 3

##### Les formes posologiques sont :

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

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DILTIAZEM TZ si :**

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

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. Indiquez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits du genre.

Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut qu'il faille surveiller de plus près votre état ainsi que la dose qu'on vous a prescrite.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec DILTIAZEM TZ :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- certains antibiotiques incompatibles avec DILTIAZEM TZ, comme l'érythromycine et la rifampine (consultez votre pharmacien si vous n'êtes pas certain);
- les somnifères tels les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- d'autres médicaments pour la pression artérielle (antagonistes alpha, bêta-bloquants);

- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil, ivabradine;
- les anesthésiques;
- le lithium et l'imipramine utilisés pour traiter certains troubles mentaux;
- les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins (nitrates à action rapide ou prolongée);
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- la warfarine utilisée comme anticoagulant; les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- la théophylline, utilisée dans le traitement des troubles respiratoires;
- la terfénadine ou la ranitidine, utilisée dans le traitement des allergies;
- les médicaments qui sont indiqués dans le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine, et qui amplifieraient les effets du DILTIAZEM TZ;
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les médicaments contre l'inflammation : corticostéroïdes et méthylprednisolone;
- le dantrolène, utilisé dans le traitement des spasmes musculaires graves et des fortes fièvres.
- l'acide acétylsalicylique (Aspirin) ou les anti-agrégants plaquettaires;
- les agents de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

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

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

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

Prenez DILTIAZEM TZ en suivant très exactement les directives de votre médecin.

DILTIAZEM TZ se prend une fois par jour, à peu près au même moment de la journée.

Il NE FAUT PAS mâcher ou écraser les capsules de DILTIAZEM TZ.

#### **Dose habituelle pour un adulte :**

##### **Hypertension**

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

Une dose de 120 mg par jour est parfois prescrite.

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

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

La posologie doit être individualisée.

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

La dose peut être augmentée, lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour.

Suivez en tout temps les directives de votre médecin.

##### **Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de DILTIAZEM TZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

##### **Dose oubliée :**

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

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

Les effets secondaires possibles sont :

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

DILTIAZEM TZ peut fausser les résultats des analyses sanguines. C'est votre médecin qui décidera du meilleur moment pour faire les analyses sanguines et qui interprétera les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<b>Chute de la pression artérielle :</b> étourdissements, évanouissements et sensations ébrieuses. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
	<b>Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides.</b>		v	
	<b>Cédème périphérique :</b> enflure des chevilles.	√		
	<b>Infection des voies respiratoires :</b> pharyngite, rhinite.		√	
	<b>Réaction allergique :</b> rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
<b>Peu fréquent</b>	<b>Dépression :</b> baisse d'humeur, perte d'intérêt dans les activités habituelles, altération du sommeil et de l'appétit.	√		
	<b>Blocage cardiaque :</b> anomalie du système électrique du cœur qui cause des vertiges, des évanouissements et des pulsations irrégulières.			√
	<b>Crise cardiaque :</b> essoufflement, douleur à la poitrine.			√
	<b>Angine de poitrine :</b> Douleur à la poitrine.		√	
	<b>Insuffisance cardiaque :</b> essoufflement, enflure des jambes et intolérance à l'effort.		√	
	<b>Troubles oculaires :</b> baisse de la vision, irritation, douleur et rougeur.	√		
	<b>Hyperglycémie:</b> miction fréquente, sensations de soif et de faim fréquentes.	√		

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>	<b>Maladie du foie :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
<b>Inconnu</b>	<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité) :</b> toute combinaison des symptômes suivants tels que rash qui démange, rougeurs, ampoules et desquamation (peau qui pèle) dans la région des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, d'un jaunissement de la peau ou des yeux, et d'une urine foncée.			√

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

#### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver dans un contenant étanche à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

**Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- 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 courrier, 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*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de DILTIAZEM TZ, vous pouvez :

- 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 pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca) ou [info@prodoc.qc.ca](mailto:info@prodoc.qc.ca).

Ce feuillet a été rédigé par  
Pro Doc Ltée, Laval, Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 06 avril 2021.