RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TILDIEM 60 mg comprimés
TILDIEM RETARD 200 mg gélules à libération prolongée
TILDIEM RETARD 300 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TILDIEM 60 mg comprimés :
Chlorhydrate de diltiazem 60 mg
Excipients à effet notoire
Lactose 125,5 mg par comprimé, huile de ricin hydrogénée 28 mg par comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

TILDIEM RETARD 200 mg gélules à libération prolongée :
Chlorhydrate de diltiazem 200 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

TILDIEM RETARD 300 mg gélules à libération prolongée :
Chlorhydrate de diltiazem 300 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORMES PHARMACEUTIQUES

TILDIEM 60 mg comprimés : comprimés ronds, blancs.

TILDIEM RETARD 200 mg gélules à libération prolongée : gélules à libération prolongée, opaques, corps gris, coiffe rose, contenant des sphéroïdes blancs à libération immédiate et prolongée.

TILDIEM RETARD 300 mg gélules à libération prolongée : gélules à libération prolongée, opaques, corps blanc, coiffe jaune, contenant des sphéroïdes blancs à libération immédiate et prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de fond de toutes les formes d'angine de poitrine notamment angor d'effort, angor spontané, y compris angor de Prinzmetal, angor instable.

Le diltiazem peut également être utilisé dans le traitement de l'ischémie silencieuse.

NB:
Le diltiazem n'est pas indiqué pour le traitement d'une crise aiguë d'angine de poitrine.

- Hypertension artérielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Posologie usuelle : 180 à 360 mg par jour selon les besoins du patient.

La formulation TILDIEM 60 mg, comprimés est réservée à l'indication angine de poitrine. Les formes TILDIEM RETARD 200 mg et 300 mg sont indiquées dans le traitement de l'angine de poitrine et également dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Angine de poitrine :

TILDIEM 60 mg :
1 comprimé à 60 mg 3 fois par jour : éventuellement augmenter la dose avec un maximum de 3 fois 2 comprimés par jour.

TILDIEM RETARD 300 mg, TILDIEM RETARD 200 mg :
La posologie usuelle est d'une gélule de TILDIEM RETARD 300 mg en une seule prise par jour.
Le traitement pourra être initié par une gélule de TILDIEM RETARD 200 mg en une seule prise par jour en particulier chez les patients suivants :

- patients âgés, à fortiori présentant une bradycardie et / ou polymédicamentés.
- insuffisants rénaux.
- insuffisants hépatiques.

Prendre la gélule le matin ou le soir, avant ou pendant un repas.
L'heure exacte de la prise au cours de la journée est indifférente, mais elle doit rester relativement constante chez un même patient.

Hypertension artérielle :

TILDIEM RETARD 300 mg, TILDIEM RETARD 200 mg:

La posologie usuelle est d'une gélule de TILDIEM RETARD 300 mg en une seule prise par jour.
Le traitement pourra être initié par une gélule de TILDIEM RETARD 200 mg en une seule prise par jour, en particulier chez les patients suivants :

- patients âgés à fortiori présentant une bradycardie et / ou polymédicamentés.
- insuffisants rénaux.
- insuffisants hépatiques.
- patients nécessitant une bithérapie antihypertensive.

Prendre la gélule le matin ou le soir avant ou pendant un repas.
L'heure exacte de la prise au cours de la journée est indifférente, mais elle doit rester relativement constante chez un même patient.

Population pédiatrique
L'efficacité et la tolérance du diltiazem chez les enfants n'ont pas été établies. Son usage n'est donc pas recommandé chez les enfants.

Mode d'administration
Voie orale.
Le comprimé ou la gélule doivent être avalés avec un peu d'eau sans être croqués.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie du sinus, sauf en présence d'un pacemaker ventriculaire fonctionnant.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, sauf en présence d'un pacemaker ventriculaire fonctionnant.
- Bradycardie sévère (inférieure à 40 battements par minute).
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire, quelle qu'en soit l'origine
- Hypotension de toute origine (< 90 mm Hg).
- Infarctus du myocarde avec complications (ex. : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, fonction ventriculaire gauche réduite).
- Association avec le dantrolène (perfusion) (voir rubrique 4.5.)

- Assocation avec l'ivabradine (voir rubrique 4.5.)
- Utilisation en association avec le lomitapide (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance étroite est nécessaire chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie (risque de majoration) ou un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré à l'ECG (risque de majoration et rarement de bloc complet).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une diminution de la perfusion rénale ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie cardiaque existante, en particulier une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère. Une surveillance étroite de la fonction rénale est conseillée.

Un suivi rigoureux est nécessaire lorsque le diltiazem est pris en même temps que de la digoxine. C'est pourquoi il est recommandé de mesurer la digoxine dès le début, d'adapter ou d'arrêter le diltiazem (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments).

Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques des augmentations des concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être observées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi et d'exercer une surveillance étroite en particulier de la fréquence cardiaque et de l'ECG en début de traitement.

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé d'un traitement en cours avec du diltiazem. La diminution de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques ainsi que la vasodilatation observés avec les anesthésiques peuvent être potentialisés par les antagonistes calciques.

Les antagonistes calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des modifications d'humeur, y compris dépression (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et rubrique 4.8 Effets indésirables).

Comme d'autres antagonistes calciques, le diltiazem possède un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Pour cette raison il sera utilisé avec précaution chez des patients qui risquent de développer une obstruction intestinale.

Chez les patients atteints de diabète sucré latent ou déclaré, un contrôle strict de la glycémie est requis en raison du risque d'augmentation du taux de sucre.

La prise de diltiazem peut provoquer des bronchospasmes, ainsi qu'une aggravation de l'asthme, principalement chez les patients souffrant d'hyperréactivité bronchique avérée. On a également constaté des cas survenant après augmentation du dosage. Les patients doivent être suivis pour pouvoir détecter les signes et symptômes d'une gêne à la respiration pendant leur traitement avec diltiazem.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'anticoagulants oraux directs (AODs) et de diltiazem, qui est un CYP3A4 modéré et un inhibiteur faible de la gp-P, en particulier chez les patients à haut risque hémorragique (voir Interactions).

Tildiem 60 mg comprimés contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Tildiem 60 mg comprimés contient de l'huile de ricin hydrogénée. Peut causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

Tildiem Retard contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par capsule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques :

a) Effet du diltiazem sur d'autres médicaments :

CYP3A4 et/ou substrats de la PgP :

Le diltiazem est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, il augmente de 3,8 fois l'exposition au midazolam oral, un substrat sélectif du CYP3A4. Le diltiazem est aussi un inhibiteur du transporteur d'efflux, le P-glycoprotéine. La co-administration avec d'autres substrats du CYP3A4/P-glycoprotéine peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de tous les médicaments administrés simultanément.

- Phénytoïne : en cas de co-administration avec de la phénytoïne, le diltiazem peut

augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne.

- Ciclosporine : Augmentation des taux circulants de ciclosporine.

Il est recommandé de diminuer la dose de ciclosporine, de contrôler la fonction rénale, de doser les taux circulants de ciclosporine et d'adapter la posologie pendant l'association et après son arrêt.

- Benzodiazépines (midazolam, triazolam) : le diltiazem augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de midazolam et de triazolam et prolonge leurs demi-vies. Une attention particulière doit être portée à la co-prescription de diltiazem et de benzodiazépines à action courte, métabolisées par le CYP3A4.

- Corticostéroïdes (méthylprednisolone) : Inhibition du métabolisme de méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition du P-glycoprotéine. Il est recommandé de surveiller rigoureusement le patient lorsqu'on initialise un traitement au méthylprednisolone. Un ajustement de la dose de méthylprednisolone pourrait être nécessaire.

- Statines : le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 et il a été démontré qu'il augmente de façon significative l'aire sous la courbe (ASC) de certaines statines. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse dues à des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante de diltiazem. Si possible, l'utilisation d'une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP3A4 devrait être utilisée ; autrement, une surveillance étroite des signes et symptômes d'une toxicité potentielle de la statine est nécessaire.

- Théophylline : augmentation des taux circulants de théophylline.

- Carbamazépine : augmentation des taux circulants de carbamazépine.

Il est conseillé de mesurer les concentrations plasmatiques de carbamazépine et d'ajuster la dose si nécessaire.

- Digoxine : la co-administration de diltiazem augmente les concentrations plasmatiques

et l'exposition à la digoxine d'environ 40 %.
Les antagonistes calciques peuvent soit augmenter les taux sériques de la digoxine, soit les laisser inchangés : le diltiazem peut augmenter les taux sériques de la digoxine comme il peut ne pas les modifier. C'est pourquoi il est recommandé de mesurer la digoxine dès le début, d'adapter ou d'arrêter le diltiazem.

- Cilostazol : Inhibition de la métabolisation du cilostazol (CYP3A4). Il a été démontré que

le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et l'activité pharmacologique du cilostazol.

- Ivabradine : voir ci-dessous « Interactions pharmacodynamiques »

- Lomitapide : Le diltiazem (un inhibiteur modéré du CYP3A4) peut augmenter les concentrations plasmatiques du lomitapide par inhibition du CYP3A4, entraînant un risque augmenté d'élévation des enzymes hépatiques. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

- Le diltiazem, qui est un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et de la gp-P faible, peut augmenter la concentration plasmatique des AODs lorsqu' il est co-administré avec le diltiazem. Des précautions doivent être prises en cas de traitement concomitant par des AODs. Les patients doivent être surveillés, en particulier les patients à haut risque hémorragique.
- Colchichine : La colchicine est un substrat pour le CYP3A et la glycoprotéine P (P-gp), transporteur d'efflux. Le diltiazem est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le diltiazem et la colchicine sont administrés en association, l'inhibition de la gp-P et/ou du CYP3A par le diltiazem peut entraîner une augmentation de l'exposition à la colchicine. L'utilisation combinée n'est pas recommandée.

b) Effet d'autres médicaments sur le diltiazem

Inhibiteurs du CYP3A4 :

- Le diltiazem est métabolisé par le CYP3A4. Une augmentation modérée (moins que le double) de la concentration plasmatique de diltiazem a été observée lors de co-administrations avec des inhibiteurs plus puissants de CYP3A4 (comme l'indinavir, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone et le voriconazole).

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (de 1,2 fois). Les patients qui boivent du jus de pamplemousse doivent être surveillés en ce qui concerne une augmentation des effets indésirables du diltiazem. Il convient d'éviter le jus de pamplemousse si une interaction est suspectée.

- Antihistaminiques H_2 (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine) : augmentation des taux plasmatiques du diltiazem.
Les patients traités par diltiazem devraient être étroitement surveillés au début et en fin de traitement par un antihistaminique H_2. Un ajustement de la dose journalière du diltiazem peut être nécessaire.

Inducteurs du CYP3A4 :

La co-administration de diltiazem et d'un inducteur du CYP3A4 (comme de la carbamazépine, du millepertuis) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique du diltiazem.

- Rifampicine :
Risque de diminution des taux plasmatiques du diltiazem après l'initiation d'un traitement à la rifampicine.
Le patient doit être étroitement surveillé à l'instauration et à l'arrêt d'un traitement par la rifampicine.

Interactions pharmacodynamiques :

Associations contre-indiquées pour des raisons de sécurité :

- Dantrolène (perfusion) : Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont régulièrement observés lors de l'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. L'association d'un antagoniste calcique et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

- Ivabradine

Tant le diltiazem que l'ivabradine sont des substances qui diminuent le rythme cardiaque. L'utilisation concomitante avec de l'ivabradine est contre-indiquée parce que l'effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem s'ajoute à celui de l'ivabradine (voir rubrique 4.3). Le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois dans l'ASC) par inhibition du CYP 3A4. Ce qui peut entraîner une dégradation de la diminution du rythme cardiaque chez le patient (vor rubrique 4.3 Contre-indications).

Associations qui exigent des précautions d'emploi particulières :

Médicaments qui renforcent l'effet hypotenseur :

- Nitrates : augmentation de l'effet hypotenseur et lipothymies (addition d'effets vasodilatateurs).

Chez les patients traités par des antagonistes calciques, des nitrates ne peuvent être prescrits qu'à des doses progressivement croissantes.

- Alfa-antagonistes : Augmentation de l'effet hypotenseur.

L'association avec des alpha-antagonistes peut provoquer ou renforcer une hypotension. L'association du diltiazem avec un alpha-antagoniste doit être envisagée uniquement sous une stricte surveillance de la tension artérielle.

- Produits de contraste à usage radiologique : les effets cardio-vasculaires, comme

l'hypotension, après un bolus intraveineux d'un produit de contraste ionique à usage radiologique, peuvent être augmentés chez les patients traités par diltiazem. Une attention particulière est requise chez les patients qui reçoivent simultanément du diltiazem et des produits de contraste à usage radiologique.

- Antidépresseurs tri-tétracycliques et neuroleptiques :
Possibilité d'augmentation de l'effet antihypertenseur du diltiazem.

Médicaments qui font baisser le rythme cardiaque :

- Amiodarone, digoxine : Risque accru de bradycardie
La prudence s'impose en cas d'association avec le diltiazem, particulièrement chez les sujets âgés ou lors d'emploi de fortes doses.
Possibilité d'augmentation des taux de digoxine.

- Bêta-bloquants : Possibilité de troubles du rythme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et insuffisance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite, en particulier en début de traitement.
Un risque accru de dépression a été rapporté lorsque le diltiazem est co-administré avec des bêta-bloquants (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

- Autres antiarythmiques :
Le diltiazem ayant des propriétés antiarythmiques, sa co-prescription avec d'autres anti-arythmiques (quinidine, disopyramide, lidocaïne et dérivés) n'est pas recommandée du fait de l'augmentation des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Cette combinaison ne devrait être utilisée que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite.

- Anesthésie : La diminution de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques ainsi que la vasodilatation observées avec les anesthésiques peuvent être potentialisés par les antagonistes calciques. En cas d'utilisation concomitante d'anesthésiques halogénés et de diltiazem, il convient d'adapter la posologie du diltiazem en fonction de la réponse hémodynamique. Une diminution de la vitesse de décurarisation pourrait être observée chez certains patients traités simultanément par le diltiazem et des curares pendant l'anesthésie.
L'utilisation concomitante de nitrates pendant l'anesthésie peut renforcer l'effet hypotenseur du diltiazem (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Médicaments qui prolongent l'intervalle QT :

Le diltiazem peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, lorsqu'il est administré avec des médicaments susceptibles ou connus pour allonger l'intervalle QT. Des précautions doivent être prises en cas de traitement concomitant avec une surveillance appropriée. L'administration concomitante de diltiazem et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit se baser sur une évaluation minutieuse des risques et bénéfices potentiels du traitement.

Autres :

- Lithium : risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium.

- Acétylsalicylates : en raison du risque accru de saignements dû à l'effet additif potentiel sur l'agrégation plaquettaire, les acétylsalicylates et le diltiazem doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont administrés simultanément.

Informations générales à prendre en compte :
À cause des effets additionnels potentiels, une attention particulière et une titration soigneuse sont nécessaires chez des patients traités concomitamment par le diltiazem et d'autres produits connus pour posséder des effets sur la contractilité et/ou la conduction cardiaque(s).

Voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments administrés en concomitance pour des informations complémentaires et des recommandations.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire
Une étude pharmacodynamique a démontré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de ces résultats soit inconnue, il faut tenir compte des effets additifs éventuels en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il y a très peu de données sur l'utilisation de diltiazem chez des patientes enceintes. Des études effectuées chez certaines espèces animales (rat, souris, lapin) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
Pour cette raison l'administration de diltiazem n'est pas recommandée chez la femme enceinte, ou susceptible de l'être et n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement
Le diltiazem est retrouvé à des concentrations faibles dans le lait maternel.
L'allaitement lors d'un traitement par ce médicament est à éviter.
Si l'utilisation de diltiazem est considérée comme médicalement essentielle, une méthode alternative pour nourrir l'enfant doit être instaurée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur base des effets indésirable rapportés tels que vertiges (fréquent) et malaise (fréquent), la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines peut être altérée. Toutefois, aucune étude n'a été faite.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classe système-organe et par fréquence CIOMS en utilisant la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Très rare (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés dans un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie.

Affections du métabolisme et de la nutrition :
Fréquence indéterminée : hyperglycémie

Affections psychiatriques :
Peu fréquent : nervosité, insomnie.
Fréquence indéterminée : Troubles de l'humeur (y compris dépression).

Affections du système nerveux :
Fréquent : céphalées, étourdissements.
Peu fréquent : syncope.
Fréquence indéterminée : syndrome extrapyramidal.

Affections cardiaques :
Fréquent : bloc auriculoventriculaire (du premier, deuxième ou troisième degré ; un bloc de branche peut survenir), palpitations.
Peu fréquent : bradycardie.
Fréquence indéterminée : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystolie).

Affections vasculaires :
Fréquent : bouffées vasomotrices.
Peu fréquent : hypotension orthostatique.
Fréquence indéterminée : vascularite (y compris vascularite leucocytoclastique).

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

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : constipation, dyspepsie, gastralgies, nausées.
Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
Rare : sécheresse de la bouche.
Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Affections hépatobiliaires :
Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques (AST, ALT, LDH, ALP).
Fréquence indéterminée : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutanée :
Fréquent : érythème.
Rare : urticaire.
Fréquence indéterminée : photosensibilité (y compris kératose lichenoïde à des endroits de la peau qui sont exposés au soleil), angio-œdème, rash, érythème polymorphe (y compris le syndrome de Steven-Johnson et nécrose toxique de l'épiderme), transpiration, dermatite exfoliative, exanthème pustulaire aigue généralisé (AGEP), occasionnellement de l'érythème desquamatif fébrile ou non, syndrome de type lupus, éruption médicamenteuse lichénoïde.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Fréquence indéterminée : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent : œdème périphérique.
Fréquent : asthénie/fatigue, malaise.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est
importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance –Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le tableau clinique d'un surdosage aigu peut comporter une hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus et à l'insuffisance rénale aiguë, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et un arrêt cardiaque.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage de diltiazem qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Le traitement à entreprendre en milieu hospitalier comprendra : lavage gastrique et/ou diurèse osmotique.

Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un traitement électrosystolique temporaire.

Les traitements correcteurs proposés sont : atropine, vasopresseurs, agents inotropes, glucagon, gluconate de calcium en perfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs, dérivé de benzothiazépine.
Code ATC : C08DB01 – système cardiovasculaire.
Le diltiazem est reconnu comme le produit de référence de la classe III des antagonistes du calcium (classification de l'OMS).

Le diltiazem réduit sélectivement l'entrée du calcium au niveau du canal calcique lent, voltage dépendant, de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et de la fibre musculaire myocardique. Par ce mécanisme, le diltiazem diminue la concentration de calcium intracellulaire au niveau des protéines contractiles.

Propriétés anti-angineuses :
Le diltiazem exerce un effet vasodilatateur des coronaires et en augmente le débit. Il ne modifie pas sensiblement le débit cardiaque. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inotrope négatif sur un myocarde sain.

Le diltiazem ralentit modérément la fréquence cardiaque et peut présenter un effet dépresseur sur le noeud sinusal pathologique. Il n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infra-hissien.

Par son action bradycardisante plus prononcée sur les fréquences cardiaques élevées et la diminution des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque.
Chez l'hypertendu, le diltiazem réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Propriétés anti-hypertensives :
Au niveau vasculaire, l'action antagoniste du calcium du diltiazem s'exprime par une vasodilatation artérielle modérée. Il améliore la compliance des grosses artères. Cette vasodilatation équilibrée entraîne une baisse de la pression artérielle liée à la baisse des résistances périphériques, sans provoquer de tachycardie réflexe. Au contraire, il existe un effet bradycardisant plus marqué sur les fréquences cardiaques élevées.

Dans l'ensemble, Tildiem diminue les besoins en oxygène du myocarde et en améliore l'apport.

Autres effets :
Les débits sanguins viscéraux, en particulier le débit rénal, sont maintenus ou augmentés.
Un effet natriurétique discret est observé après administration aiguë.
Le diltiazem n'a pas d'influence sur la glycorégulation ni sur le métabolisme lipidique, en particulier, il n'a pas d'effet défavorable sur les lipoprotéines plasmatiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le chlorhydrate de diltiazem contient un atome de carbone asymétrique aux positions 2 et 3 et est un d-cis-(2S, 3S)-isomère. Le diltiazem est facilement soluble dans l'eau, le méthanol, le chloroforme et l'acide formique. Les données pharmacocinétiques générales sont issues d'études menées sur des volontaires sains.

Absorption
Chez le volontaire sain, le diltiazem est bien absorbé au niveau intestinal (≥ 90 %).
Il apparaît dans le sang 30 minutes après son administration orale.
En administration chronique à posologie constante, les concentrations plasmatiques sont stables et l'état d'équilibre est atteint dans les 48 heures avec TILDIEM 60 mg et dans les 72 heures avec TILDIEM RETARD 200 mg et TILDIEM RETARD 300 mg. On observe une augmentation d'environ 30 % des paramètres suivants : Cmax, AUC et Cmin, par rapport à la valeur théorique calculée après administration unique. Cette augmentation est due à une saturation partielle de l'effet de premier passage hépatique.

Après la prise de TILDIEM 60 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint entre la 3ème et la 4ème heure ; la demi-vie plasmatique apparente est de 4 à 8 heures. La biodisponibilité des comprimés TILDIEM 60 mg est de l'ordre de 40% en raison d'un effet de premier passage hépatique.

La biodisponibilité des gélules TILDIEM RETARD 200 mg et TILDIEM RETARD 300 mg est d'environ 35 ± 5 % en raison d'un effet de premier passage hépatique.
Il n'y a pas de modification du métabolisme par rapport à la forme TILDIEM 60 mg.

TILDIEM RETARD 200 mg et TILDIEM RETARD 300 mg permettent une absorption prolongée du principe actif qui se traduit par des concentrations plasmatiques stables entre 2 et 14 heures, zone dans laquelle se situent les temps d'apparition du pic de concentration maximale.

La prise alimentaire ne modifie pas significativement la cinétique de TILDIEM RETARD 200 mg et de TILDIEM RETARD 300 mg ; cependant on observe une tendance vers une absorption plus importante aux premières heures après l'administration, lorsque celle-ci a lieu pendant les repas.

Distribution
Le diltiazem et minutieusement divisé et est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 85-87 %.

Biotransformation
Le diltiazem est largement métabolisé par le foie, principalement par n-déméthylation et déacétylation. La métabolisation intervient principalement via le CYP3A4 qui est responsable de la majeure partie de la clairance métabolique du diltiazem. Les métabolites, le N-desméthyldiltiazem et le desacétyldiltiazem, représentent respectivement 20 % et 50 % de la vasodilatation coronaire du composant d'origine.

Elimination
La demi-vie d'élimination du diltiazem varie entre 3 et 7 heures.
L'excrétion est biliaire (65%) et urinaire (35 %). En moyenne, on ne retrouve dans les urines que 3 % de la dose administrée sous la forme de diltiazem inchangé et 5 % se retrouvent sous la forme de métabolite actif.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique
Il existe une relation concentration plasmatique - efficacité. Les taux plasmatiques nécessaires à l'obtention d'une efficacité satisfaisante dans l'angor se situent, en moyenne, entre 70 et 200 mg/ml. Il semblerait également que ces taux plasmatiques doivent être d'autant plus élevés que l'angor est plus sévère.

Populations particulières

Sujets âgés
En cas d'administration de doses égales, il se peut que les concentrations plasmatiques soient plus élevées chez le sujet âgé en raison d'une augmentation de la biodisponibilité. Chez le sujet âgé, les concentrations observées après administration de TILDIEM RETARD 200 mg sont plus élevées que celles obtenues chez le sujet jeune. Toutefois, elles restent inférieures à celles observées chez le sujet jeune après administration de TILDIEM RETARD 300 mg.

Insuffisance hépatique
A doses égales les concentrations plasmatiques peuvent être plus élevées chez l'insuffisant hépatique en raison d'une augmentation de la biodisponibilité.

Insuffisance rénale
Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques observées sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune ; la dose ne doit pas être adaptée sauf en cas de nécessité clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tildiem 60 mg, comprimés :
Lactose- Huile de ricin hydrogénée - Macrogol 6000 - Stéarate de magnésium.

Tildiem retard 200 mg, gélules à libération prolongée :
Cellulose – Carboxymethylcellulose sodique – Copolymère d'esters acryliques et méthacryliques – Ethylcellulose – Monoglycérides diacétylés – Stéarate de magnésium – Gélatine – Dioxide de titane (E171) – Oxyde de fer rouge (E172).

Tildiem retard 300 mg, gélules à libération prolongée :
Cellulose – Carboxymethylcellulose sodique – Copolymère d'esters acryliques et méthacryliques – Ethylcellulose – Monoglycérides diacétylés – Stéarate de magnésium – Gélatine – Dioxide de titane (E171) – Oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tildiem 60 mg comprimés : pas de précautions particulières de conservation.
Tildiem Retard 200 mg gélules à libération prolongée : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Tildiem Retard 300 mg gélules à libération prolongée : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Tildiem 60 mg est disponible en boîtes de 50 ou de 100 comprimés sous plaquettes. Des boîtes de 100x1 comprimés sous plaquettes sont également disponibles pour les hôpitaux.
- Tildiem Retard 200 mg est disponible en boîtes de 28 gélules sous plaquettes. Des boîtes de 50x1 gélules sous plaquettes sont également disponibles pour les hôpitaux.
- Tildiem Retard 300 mg, est disponible en boîtes de 28 gélules sous plaquettes. Des boîtes de 50x1 ou de 100x1 gélules sous plaquettes sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél. : 02 / 710 54 00

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tildiem 60 mg
BE : BE120872
LU : 2011081244 / numéro national : 0116989 (50 comprimés) – 0116992 (100 comprimés)

Tildiem Retard 200 mg
BE : BE177457
LU : 2011081245 / numéro national : 0231896 (28 gélules) – 0502811 (50 gélules)

Tildiem Retard 300 mg
BE : BE156371
LU : 2011081246 / numéro national : 0180641 (28 gélules) – 0180654 (100 gélules) – 0492911 (50 gélules).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
Tildiem 60 mg : 02/09/1982
Tildiem Retard 200 mg : 23/08/1996
Tildiem Retard 300 mg : 16/12/1991

Date de dernier renouvellement : 11/10/2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

8/12/2025

Date d'approbation : 29/01/2026