

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

TILDIEM 60 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diltiazem (DCI) chlorhydrate 60 mg

Excipients : lactose, polyoxyéthylène glycol 6000, huile de ricin hydrogénée et stéarate de magnésium.
Pour un comprimé

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement préventif des crises d'angine de poitrine, notamment dans l'angor d'effort, l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes :

La posologie usuelle est de 1 comprimé (60 mg) trois fois par jour au début des repas.

Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 (soit 240 mg), voire 6 comprimés par jour (soit 360 mg) par jour.

Enfants :

La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.

Voie d'administration :

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec un peu de liquide, sans être croqué.

4.3 Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des excipients.
- Dysfonction sinusale,
- BAV du 2^e et 3^e degré non appareillé.
- Bradycardie sévère (≤ 40 bat/ min).
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- En association avec :
 - le dantrolène en perfusion,
 - le sultopride,
 - le pimozide,
 - le cisapride,
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

Le chlorhydrate de diltiazem EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :

- En association avec :
 - les antiarythmiques,
 - l'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche),

- les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol),
- les autres bêtabloquants,
- le triazolam : cf. Interactions.
- Femme enceinte ou susceptible de l'être : cf. Grossesse/Allaitement.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration) ou un BAV de 1^{er} degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement de bloc complet). En revanche, pas de précaution particulière en cas de bloc de branche isolé.
- Chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être augmentées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi, et d'exercer une surveillance attentive, en particulier de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en début de traitement.
- En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.
- Le diltiazem peut être utilisé sans danger chez les patients souffrant de troubles respiratoires chroniques.
- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans (en cas de prise accidentelle).
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Associations contre-indiquées :

- **Dantrolène (perfusion) par mesure de prudence** : chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.
- **Sultopride** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **Pimozide** : risque majoré de torsades de pointes (inhibition du métabolisme hépatique du pimozide).
- **Cisapride** : risque majoré de torsades de pointes (inhibition du métabolisme hépatique du cisapride).
- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle** : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Associations déconseillées :

- **Esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche)** : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
- **Antiarythmiques** : le diltiazem a des propriétés antiarythmiques et, du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à considérer comme tel. Leur coprescription est déconseillée du fait de l'augmentation possible des effets indésirables cardiaques par effets additifs. L'association à un autre antiarythmique est TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.
- **Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol)** : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire (synergie des effets).
- **Autres bêtabloquants (sauf esmolol)** : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.
- **Triazolam** : augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Alfentanil** : Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de l'analgésique en cas de traitement par le diltiazem.
- **Amiodarone** : Risque accru de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire notamment chez les sujets âgés. Il convient de mener une surveillance clinique et ECG.
- **Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus** : Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.
- **Carbamazépine** : Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Il convient de mener une surveillance clinique et une réduction éventuelle de la posologie de carbamazépine.
- **Rifampicine** : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.
- **Esmolol (en cas de fonction ventriculaire gauche normale)** : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Il faut mener une surveillance clinique et ECG.
- **Midazolam** : Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Il convient de mener une surveillance clinique et une réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.
- **Baclofène** : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- **Antiépileptiques inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone** : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.
- **Anticholinestérasiques : ambémonium, donépézil, galantamine, néostigmine, pyridostigmine, rivastigmine, tacrine** : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- **Buspirone** : Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.
- **Atorvastatine** : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- **Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride, pimozide, cisapride) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmique de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol) ; autres : bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte :

- **Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)** : majoration de l'effet hypotenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré.
- **Amifostine** : majoration de l'effet antihypertenseur.

- **Antidépresseurs imipraminiques** : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- **Clonidine** : troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculoventriculaire par addition des effets indésirables.
- **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison** : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
- **Neuroleptiques** : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse.

Cet élément ne constitue pas un argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Allaitement :

Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel. Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par le diltiazem est à éviter.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Affections cardiovasculaires :

- Les manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs) sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif. Elles surviennent plus volontiers chez le sujet âgé.
- Hypotension orthostatique.
- Rares cas de bradycardies sinusales symptomatiques, blocs sino-auriculaires, blocs auriculo-ventriculaires, palpitations.
- Insuffisance cardiaque congestive.

Affections gastro-intestinales :

- Troubles digestifs tels que dyspepsies, épigastralgies, sécheresse buccale, nausées, constipation ou diarrhée.
- Hyperplasie gingivale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Ont été surtout rapportés des érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs, des urticaires, ainsi que des réactions de photosensibilité.
- Ont été également rapportés des érythèmes polymorphes, et/ou des dermatites exfoliatives, de rares cas de syndromes de Steven-Johnson, de très rares cas de nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), ainsi que des pustuloses exanthématisques aiguës généralisées.
- Rares cas de vascularite.

Affections hépatobiliaires :

- De rares cas d'augmentations isolées, modérées et en règle générale transitoires, des transaminases hépatiques ont été observés à la période initiale du traitement.
- De rares cas d'hépatites cliniques ont été rapportés, réversibles à l'arrêt du traitement.

Autres :

- Malaises, vertiges, asthénie.
- D'exceptionnels cas de symptômes extrapyramidaux, de gynécomasties, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés.

- En raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

4.9 Surdosage

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée, pouvant aller jusqu'au collapsus, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, et des troubles de la conduction auriculoventriculaire.

Le traitement à entreprendre en milieu hospitalier comprendra : lavage gastrique, diurèse osmotique.

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

Les antidotes proposés sont : l'atropine, l'adrénaline, les substances vasopressives, les agents inotropes et chronotropes positifs, le glucagon et le gluconate de calcium en perfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTAGONISTE CALCIQUE SELECTIF A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS / DERIVE DE BENZOTHIAZEPINE (C08DB01 : système cardiovasculaire).

Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la quantité de calcium intracellulaire atteignant les protéines contractiles.

Chez l'animal :

Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronaire. Il agit sur les petites artères coronaires, sur les gros troncs, sur les artères collatérales. Cet effet vasodilatateur, qui s'exerce de façon modérée sur les territoires artériels systémiques périphériques, s'observe à des doses qui ne sont pas inotropes négatives.

Chez l'homme :

- Le diltiazem augmente le débit coronaire par diminution des résistances.
- Par son action bradycardisante modérée et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail 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 nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculoventriculaire, avec risque de BAV. Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahisssien.
- L'efficacité clinique du diltiazem a été démontrée lors d'études contrôlées dans toutes les formes d'angor.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, le diltiazem a une résorption intestinale rapide. Il apparaît dans le sang 30 minutes après son administration orale.

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure. La demi-vie plasmatique apparente est de 4 à 8 heures. Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 85 %. Le diltiazem est fortement métabolisé par le foie ; son principal métabolite actif est le désacétyldiltiazem. L'élimination est biliaire (65 %) et urinaire (35 %).

On ne retrouve que 0,2 à 4 % de diltiazem inchangé dans les urines.

D'une façon générale, il existe une relation significative entre la dose absorbée et la concentration plasmatique. Toute augmentation de cette dose est suivie d'une augmentation proportionnelle du taux suggérant l'absence de phénomène de saturation.

A posologie constante, les taux plasmatiques sont relativement constants.

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

Le profil pharmacocinétique n'est pas modifié en cas d'insuffisance rénale.

Les concentrations plasmatiques chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.
Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

3 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

6.4 Nature et contenance du récipient

30 et 100 cp sous plaquettes thermoformées.

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

323 817.9 : 30 cp sous plaquettes thermoformées.

563 131.4 : 100 cp sous plaquettes thermoformées.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

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

Sanofi-aventis france
1-13 bd Romain Rolland
75014 PARIS.

10. DATE DE REVISION

Janvier 2007/V1