ANSM - Mis à jour le : 10/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONO TILDIEM LP 300 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de diltiazem..... 300,00 mg

Pour une gélule à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif des crises d'angor stable.

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Angor stable et hypertension artérielle.

Le traitement sera initié par une gélule de MONO-TILDIEM à 200 mg en une seule prise par jour, en particulier chez le patient âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique.

La posologie peut être augmentée à une gélule de MONO TILDIEM à 300 mg par jour en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

Population pédiatrique

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

Mode d’administration

L'heure de la prise au cours de la journée est indifférente, mais elle doit rester relativement constante chez un même patient.

La gélule doit être avalée sans être ouverte ni croquée.

Le diltiazem devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

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,
- Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et troisième degré non appareillés,
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire,
- Bradycardie sévère (inférieure ou égale à 40 battements par min),

En association avec (voir rubrique 4.5) :

- Le dantrolène en perfusion,
- Le pimozide,
- La dihydroergotamine,
- L'ergotamine,
- La nifédipine,
- L'ivabradine,
- le lomitapide.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

En association avec :

- L'esmolol (en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche),
- Les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol),
- Les autres bêta-bloquants,
- Le fingolimod,

- La colchicine.

Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (voir rubrique 4.6).

Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration), un bloc auriculo-ventriculaire du 1er 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.

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.

Chez les sujets âgés, les patients insuffisants rénaux et les patients 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.

Le diltiazem est susceptible d'entraîner une chute de tension et une bradycardie importante, notamment chez les sujets âgés.

En cas d'anesthésie générale, informer l'anesthésiste de la prise du médicament.

Au cours de l'anesthésie générale, le diltiazem entraîne généralement une baisse modérée de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques et un léger ralentissement de la fréquence cardiaque. La vasodilatation induite par les anesthésiques pourrait être potentialisée par le diltiazem. Leur dose doit être adaptée à la réponse hémodynamique.

Les antagonistes des canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des troubles de l'humeur, notamment la dépression (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Comme les autres antagonistes des canaux calciques, le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de développer une obstruction intestinale.

Une augmentation de la glycémie étant possible, une surveillance attentive est nécessaire chez les patients présentant un diabète latent ou avéré.

L'utilisation de diltiazem peut induire un bronchospasme, y compris une aggravation de l'asthme, en particulier chez les patients présentant une hyper-réactivité bronchique préexistante. Des cas ont également été signalés après une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes et symptômes d'insuffisance respiratoire pendant le traitement par diltiazem.

Des précautions doivent être mises en place lorsque des anticoagulants oraux directs (AOD) sont administrés en concomitance avec le diltiazem, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et faible de la P-gp, en particulier chez les patients à haut risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

Des résidus de gélules pourraient passer dans les selles, sans conséquence clinique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Médicaments antiarythmiques (amiodarone, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofétilide, dronédarone, flécaïnide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine, sotalol, vérapamil).

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L’association d’antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s’avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l’ECG. L’association d’antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol) est contre-indiquée.

L’association d’antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d’effets indésirables cardiaques.

L’association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et /ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l’ECG.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C’est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc

Associations contre-indiquées

+ Dantrolène administré par perfusion

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.

+ Dihydroergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécroses des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l’alcaloïde de l’ergot de seigle).

+ Ergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l’alcaloïde de l’ergot de seigle).

+ Ivabradine

L’association avec l’ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l’ivabradine (voir rubrique 4.3).

+ 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 (voir rubrique 4.3).

+ Nifédipine

Augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d’hypotension sévère.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Troubles de l’automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Une augmentation du risque de dépression a été rapportée lorsque diltiazem est co-administré avec des bêtabloquants (voir rubrique 4.8).

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

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 auriculo-ventriculaire.

Une augmentation du risque de dépression a été rapportée lorsque diltiazem est co-administré avec des bêtabloquants (voir rubrique 4.8).

+ Colchicine

La colchicine est un substrat du CYP3A et de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux. Le diltiazem est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. En cas d'administration concomitante de diltiazem et de colchicine, l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A par le diltiazem peut entraîner une exposition accrue à la colchicine.

+ 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 auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

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 de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.

+ Anticoagulants oraux directs (AOD)

Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et faible de la P-gp. Il peut augmenter la concentration plasmatique des anticoagulants oraux directs (AOD) en cas d'administration concomitante. Des précautions doivent être mises en place en cas de traitement concomitant par AOD. Les patients doivent être surveillés, en particulier les patients à haut risque hémorragique.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

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'anticonvulsivant et après son arrêt.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Buspirone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec augmentation de ses effets indésirables.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.

+ Dronédarone

Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par l'antagoniste des canaux calciques.

Débuter le traitement par l'antagoniste calcique aux posologies minimales recommandées et ajuster les doses en fonction de l'ECG.

+ 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.

Surveillance clinique et ECG.

+ Phénytoïne

Quand il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne.

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Produits de contraste utilisés en radiographie

Les effets cardiovasculaires des produits de contraste administrés par voie intraveineuse, tels que l'hypotension, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant simultanément le diltiazem et des produits de contraste.

+ Ibrutinib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme.

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Majoration des effets indésirables de l'antagonisme des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au diltiazem (1,2 fois). Les patients consommant du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour des effets indésirables sous diltiazem accrus. Le jus de pamplemousse devra être évité si une interaction est suspectée.

+ Midazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ 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.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/jour de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Antiagrégants plaquettaires

Dans une étude pharmacodynamique, il a été montré que le diltiazem inhibe l'agrégation plaquettaire. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas connue, les effets additifs potentiels doivent être considérés lorsque le diltiazem est utilisé en association avec des antiagrégants plaquettaires.

+ Antihypertenseur alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Cilostazol

Inhibition du métabolisme du cilostazol (CYP3A4). Il a été montré que le diltiazem augmente l'exposition au cilostazol et son activité pharmacologique.

+ Clonidine, guanfacine

Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de de vertiges ou de syncopes

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (notamment antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, alpha-bloquants à visée urologique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, lévodopa)

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Le diltiazem peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, lorsqu'il est administré avec des médicaments ayant un potentiel ou étant connus pour allonger l'intervalle QT. En cas de traitement concomitant, des précautions ainsi qu'une surveillance appropriée doivent être mises

en place. L'administration concomitante de diltiazem avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être basée sur une évaluation minutieuse des risques et bénéfices potentiels du traitement.

+ Ticagrelor

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de diltiazem lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem est déconseillée pendant la grossesse et également chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Le diltiazem est retrouvé à des concentrations très faibles dans le lait maternel.

Toutefois, l'allaitement lors d'un traitement par diltiazem est à éviter. Si l'utilisation du diltiazem est nécessaire, l'alimentation du nourrisson devra être réalisée par une méthode alternative.

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

Sur la base des effets indésirables rapportés tels que les vertiges (fréquents), les malaises (fréquents), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Néanmoins, aucune étude n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques

- Fréquent : blocs auriculo-ventriculaires (pouvant être de 1er, 2ème ou 3ème degré ; possibles blocs de branche), palpitations.
- Peu fréquent : bradycardie.
- Fréquence indéterminée : blocs sino-auriculaires, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme).

Affections vasculaires

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.

- Fréquent : bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : hypotension orthostatique.
- Fréquence indéterminée: vascularites (incluant vascularite leucocytoclastique).

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : constipation, dyspepsies, épigastralgie, nausées.
- Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
- Rare : sécheresse buccale.
- Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : érythèmes.
- Rare : urticaires.
- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke, rash, érythème polymorphe (notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrose épidermique toxique), dermatite exfoliative, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, réactions de photosensibilité (notamment kératose lichénoïde sur les zones de peau exposées au soleil), transpiration, érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs, syndrome de type lupus, éruption lichénoïde d'origine médicamenteuse.

Affections hépatobiliaires

- Peu fréquent : des augmentations isolées, modérées et en règle générale transitoires, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline) ont été observées à la période initiale du traitement.
- Fréquence indéterminée : hépatites cliniques réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux

- Fréquent : maux de tête, vertiges.

- Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Affections psychiatriques

- Peu fréquent : nervosité, insomnie.

- Fréquence indéterminée : changements d'humeur (notamment dépression).

Affections du système de reproduction

- Fréquence indéterminée : gynécomasties généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquent : œdèmes des membres inférieurs.

- Fréquent : malaise, asthénie.

Affections du sang et du système lymphatique

- Fréquence indéterminée : thrombocytopénie.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive 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, un arrêt cardiaque.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en 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, diurèse osmotique.

Les troubles de la conduction peuvent bénéficier d'un entraînement électro-systolique 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

Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste calcique sélectif a effets cardiaques directs / dérivé de benzothiazepine, code ATC : 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

- Propriétés anti-angineuses

Le diltiazem augmente le débit coronaire sans entraîner de phénomène de vol coronarien. 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.

Les deux principaux métabolites circulants actifs (le désacétyl diltiazem et le N-monodéméthyl diltiazem) ont une activité pharmacologique, dans l'angine de poitrine, d'environ 10 et 20 % de celle du chlorhydrate de diltiazem.

- Propriétés anti-hypertensives

En réduisant l'entrée du calcium, dans les cellules des muscles lisses vasculaires, le diltiazem diminue le tonus artériel et entraîne une vasodilatation, responsable d'une diminution des résistances périphériques.

Dans différents modèles animaux d'hypertension, en particulier chez le rat génétiquement hypertendu, le diltiazem réduit la pression artérielle sans tachycardie réflexe. Il ne modifie pas le débit cardiaque et maintient le débit rénal.

En outre, il inhibe préférentiellement les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline et de l'angiotensine II. Chez le rat hypertendu, le diltiazem augmente la diurèse sans modifier le rapport sodium/potassium urinaire.

Le diltiazem diminue l'hypertrophie myocardique chez le rat spontanément hypertendu. Le diltiazem réduit le développement de la calcinose artérielle chez le rat.

Les deux principaux métabolites circulants actifs (le désacétyl diltiazem et le N-monodéméthyl diltiazem) ont une activité pharmacologique dans l'hypertension d'environ 50 % de celle du diltiazem.

Chez l'homme

- Propriétés anti-angineuses
    - Le diltiazem augmente le débit coronaire par diminution des résistances.
    - Par son action bradycardisante modérée bien mise en évidence sur les fréquences cardiaques supérieures ou égales à 75 battements par minute et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque.

- Sur le plan électrophysiologique, chez le sujet normal, le diltiazem est modérément bradycardisant, allonge discrètement la conduction intranodale et n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hisien et infra-hisien.

- Propriétés anti-hypertensives.

Au niveau vasculaire, l'action antagoniste du calcium du diltiazem s'exprime par une vasodilatation artérielle modérée, et améliore la compliance des grosses artères. Cette vasodilatation entraîne, chez l'hypertendu, 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.

Les débits sanguins viscéraux, en particulier rénal et coronaire, sont maintenus ou augmentés.

Un effet natriurétique discret est observé après administration aiguë.

En traitement prolongé, le diltiazem ne stimule pas le système rénine-angiotensine-aldostérone et n'entraîne pas de rétention hydrosodée, ce dont témoigne l'absence de variation du poids et de modification de la composition hydroélectrolytique du plasma.

Au niveau cardiaque, le diltiazem exerce un effet vasodilatateur coronarien, et réduit, chez l'hypertendu, l'hypertrophie ventriculaire gauche. 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 nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculo-ventriculaire, avec risque de B.A.V.

Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hisien et infrahisien.

Le diltiazem n'a pas d'influence sur la glycorégulation ni sur le métabolisme lipidique, en particulier, les lipoprotéines plasmatiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- La cinétique du diltiazem est linéaire et non saturable.

- Chez le volontaire sain, en administration orale chronique, le diltiazem est bien absorbé (90 %).

- La formulation LP 300 mg permet 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 biodisponibilité de la gélule de MONO TILDIEM LP 300 mg est de 35 ± 5 % en raison de l'effet de premier passage hépatique.

- Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 - 85 %. Il est fortement métabolisé par le foie.

- On ne retrouve que 0,7 à 5 % de diltiazem inchangé dans les urines.

- Le principal métabolite circulant, le N-monodéméthyl diltiazem, représente environ 35 % de la quantité circulante de diltiazem.

- Les concentrations plasmatiques observées chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.

- La prise alimentaire ne modifie pas significativement la cinétique du MONO-TILDIEM LP 300 mg ; cependant, on observe une tendance vers une absorption plus importante aux premières heures après l'administration lorsque celle-ci a lieu avec le repas.

- Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (AVICEL PH 101), carmellose sodique, copolymères d'esters acryliques et méthacryliques (EUDRAGIT RS 100), éthylcellulose, monoglycérides diacétylés, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 28, 84, 90, 100 ou 140 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 100 ou 140 gélules en flacon (polypropylène).

- 24 ou 50 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 550 164 8 9 : 24 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium)
- 34009 335 721 1 2 : 28 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 557 854 8 4 : 50 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium)
- 34009 372 299 8 2 : 84 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium)
- 34009 372 230 8 9 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium)
- 34009 557 856 0 6 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 557 858 3 5 : 140 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 557 855 4 5 : 100 gélules en flacon (polypropylène)
- 34009 557 857 7 4 : 140 gélules en flacon (polypropylène)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.