

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diltiazem Retard EG 200 mg gélules à libération prolongée
Diltiazem Retard EG 300 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à 200 mg contient 200 mg de la substance active chlorhydrate de diltiazem.
Chaque gélule à 300 mg contient 300 mg de la substance active chlorhydrate de diltiazem.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Les gélules de Diltiazem Retard EG 200 mg (taille « 1 ») ont une coiffe opaque blanche et un corps opaque blanc, et contiennent un mélange de granulés blancs à blanc cassé.

Les gélules de Diltiazem Retard EG 300 mg (taille « 0 ») ont une coiffe opaque verte et un corps opaque blanc, et contiennent un mélange de granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Angor stable.
Hypertension légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale habituelle est d'une gélule de 200 mg par jour. Cette dose peut être augmentée à une gélule de 300 mg par jour, en fonction de la réponse clinique.

Patients âgés et patients ayant une altération de la fonction hépatique ou rénale

La dose initiale est d'une gélule de 200 mg par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Diltiazem Retard EG n'ont pas été établies chez les enfants. L'utilisation de diltiazem est déconseillée chez les enfants.

Mode d'administration

Les gélules peuvent se prendre à tout moment de la journée, mais toujours plus ou moins à la même heure, de préférence avant ou pendant un repas. Ne pas mâcher les gélules mais les avaler entières avec une petite quantité de liquide.

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 fonctionnel.
- Bloc auriculo-ventriculaire de second ou de troisième degré, sauf en présence d'un pacemaker ventriculaire fonctionnel.
- Bradycardie sévère (moins de 40 bpm).
- Insuffisance ventriculaire gauche associée à une congestion pulmonaire.
- Hypotension systolique de toute origine (< 90 mmHg).
- Infarctus du myocarde avec complications (ex.: bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, fonction ventriculaire gauche réduite).
- Association au dantrolène en perfusion (voir rubrique 4.5).
- Association 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 ayant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque d'exacerbation) ou un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré observé à l'électrocardiogramme (risque d'exacerbation 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).

Les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent augmenter chez les patients âgés et les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Respecter scrupuleusement les contre-indications et les précautions d'emploi. Assurer une surveillance étroite, en particulier de la fréquence cardiaque, au début du traitement.

Avant une anesthésie générale, informer l'anesthésiste concernant le traitement en cours par diltiazem. Les antagonistes du calcium peuvent renforcer les effets négatifs de l'anesthésie sur la contractilité cardiaque, le temps de conduction et la fréquence cardiaque ainsi que la vasodilatation associée aux anesthésiques.

Les antagonistes du calcium tels que le diltiazem peuvent être associés à des fluctuations de l'humeur, incluant une dépression.

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

Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes du calcium, le diltiazem exerce un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Il doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients susceptibles de développer une obstruction intestinale. Les résidus des gélules à libération contrôlée peuvent se retrouver dans les selles mais cela n'induit aucune conséquence clinique.

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

Médicaments contre-indiqués

- *Dantrolène (perfusion)* : Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire fatale est régulièrement observée en cas d'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir rubrique 4.3).
- *Ivabradine*: Le diltiazem et l'ivabradine sont des substances qui diminuent la fréquence cardiaque. L'utilisation concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet réducteur supplémentaire sur la fréquence cardiaque du diltiazem en concomitance avec l'ivabradine. Le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois dans l'ASC) par inhibition du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution plus importante de la fréquence cardiaque chez le patient (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).

Médicaments nécessitant d'être prudent

- *Lithium*: L'utilisation concomitante de diltiazem et de lithium est associée à un risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium.
- *Dérivés nitrés*: L'utilisation concomitante de diltiazem et de dérivés nitrés peut provoquer une augmentation des effets hypotenseurs et une faiblesse (des effets vasodilatateurs additifs). Chez tous les patients traités par des antagonistes du calcium, la prescription de dérivés nitrés ne doit s'effectuer qu'en augmentant progressivement la dose.
- *Théophylline*: Augmentation des taux circulants de théophylline.
- *Alphabloquants*: Augmentation des effets antihypertenseurs. L'utilisation concomitante avec des alpha-bloquants peut provoquer ou aggraver une hypotension. L'association de diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en cas de surveillance étroite de la tension artérielle.
- *Amiodarone, digoxine*: Risque accru de bradycardie. La prudence est de rigueur en cas d'association de ces médicaments avec le diltiazem, en particulier chez les patients âgés et en cas d'utilisation de doses plus élevées. Les taux sanguins de digoxine peuvent augmenter en cas d'utilisation concomitante de diltiazem en raison de l'éventuelle diminution de la clairance (extra) rénale. Il est par conséquent recommandé de mesurer les concentrations de digoxine lors de l'initiation, de l'adaptation ou de l'arrêt du traitement par diltiazem.
- *Bêtabloquants*: Des troubles du rythme cardiaque (bradycardie marquée, arrêt sinusal), des troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et une insuffisance cardiaque (effet synergique) peuvent survenir. L'association de diltiazem et de bêtabloquants ne doit s'effectuer que sous une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier au début du traitement.
- *Autres agents antiarythmiques*: En raison des propriétés antiarythmiques du diltiazem, son utilisation concomitante avec d'autres agents antiarythmiques (quinidine, disopyramide, lidocaïne et dérivés) est déconseillée (risque additif d'augmentation des effets indésirables cardiaques). L'association de diltiazem et d'autres agents antiarythmiques ne doit s'effectuer que sous une surveillance clinique et ECG étroite.
- *Carbamazépine*: Augmentation des taux circulants de carbamazépine. Mesurer les taux plasmatiques de carbamazépine et ajuster la dose si cela s'avère nécessaire.
- *Rifampicine*: Les taux plasmatiques de diltiazem peuvent diminuer chez les patients recevant un traitement concomitant par rifampicine et diltiazem. (Les taux de diltiazem peuvent augmenter à l'arrêt de l'utilisation concomitante de rifampicine). Surveiller attentivement le patient lorsqu'on instaure ou arrête un traitement par rifampicine.
- *H2-antagonistes (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine)*: Une augmentation des taux plasmatiques de diltiazem a été observée chez les patients prenant des H2-antagonistes en association avec le diltiazem. Surveiller étroitement les patients déjà traités par diltiazem lorsqu'on instaure ou arrête un traitement par H2-antagonistes. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose quotidienne de diltiazem.
- *Ciclosporine*: Augmentation des taux circulants de ciclosporine. Diminuer la dose de ciclosporine, mesurer les taux de ciclosporine et surveiller la fonction rénale pendant le

traitement concomitant par ciclosporine. Ajuster la dose pendant le traitement combiné et après son arrêt.

- *Phénytoïne*: En cas de co-administration avec de la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- *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.
- *Anesthésiques*: 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).

Informations générales à prendre en considération

- Vu la possibilité d'effets additifs, une prudence particulière et une détermination soigneuse de la dose sont nécessaires chez les patients recevant un traitement concomitant par diltiazem et d'autres médicaments ayant des effets sur la contractilité et/ou la conduction cardiaque.
- Le diltiazem est métabolisé par le CYP3A4. Une augmentation modérée (moins de 2 fois) des taux plasmatiques de diltiazem a été rapportée en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur plus puissant du CYP3A4 (comme l'indinavir, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone et le voriconazole).
- L'utilisation concomitante avec le jus de pamplemousse peut aussi donner lieu à une augmentation du taux de diltiazem dans le sang (de 1,2 fois) suite à l'inhibition du CYP3A4. Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré du CYP3A4, en cas de consommation de maximum trois verres de jus de pamplemousse par jour. Il convient d'éviter le jus de pamplemousse si une interaction est suspectée.
- Le diltiazem est également un inhibiteur du CYP3A4 isoforme. L'administration concomitante avec d'autres substrats du CYP3A4 peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de chacun des médicaments administrés. L'administration concomitante de diltiazem avec un inducteur du CYP3A4 (comme du millepertuis) peut provoquer une diminution des taux plasmatiques de diltiazem.
- *Benzodiazépines (midazolam, triazolam)*: Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques du midazolam et du triazolam, et allonge leur demi-vie. Chez les patients prenant diltiazem, une prudence particulière est de rigueur en cas de prescription concomitante de benzodiazépines à courte durée d'action métabolisées par le CYP3A4.
- *Corticostéroïdes (méthylprednisolone)*: Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P. Surveiller le patient lorsqu'on instaure le traitement par méthylprednisolone. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de méthylprednisolone.
- *Statines*: Le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 et il augmente significativement l'ASC de certaines statines. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de diltiazem et de statines métabolisées par le CYP3A4. Si possible, utiliser une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP3A4. Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite est nécessaire afin de détecter les signes et les symptômes d'une éventuelle toxicité des statines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de diltiazem chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal (rat, souris, lapin) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Diltiazem Retard EG n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

De faibles concentrations de diltiazem sont excrétées dans le lait maternel. Éviter l'allaitement pendant l'utilisation de ce médicament. Si l'utilisation de diltiazem est considérée comme étant médicalement nécessaire, utiliser un autre mode d'alimentation du nourrisson.

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

Sur base d'effets indésirable rapportés tels que des étourdissements (fréquent) et un malaise (fréquent), l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines pourrait être altérée. Aucune étude n'a néanmoins été réalisée à ce sujet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent survenir selon les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>					• Thrombocytopénie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					• Hyperglycémie
<i>Affections psychiatriques</i>			• Nervosité • Insomnie		• Fluctuations de l'humeur (y compris dépression)
<i>Affections du système nerveux</i>		• Étourdissements • Céphalées	• Syncope		• Syndrome extrapyramidal
<i>Affections cardiaques</i>		• Bloc auriculo-ventriculaire (1 ^{er} , 2 ^e ou 3 ^e degré; un bloc de branche peut survenir) • Palpitations	• Bradycardie		• Bloc sino-auriculaire • Insuffisance cardiaque congestive • Arrêt sinusal • Arrêt cardiaque (asystolie)
<i>Affections vasculaires</i>		• Bouffées vasomotrices	• Hypotension orthostatique		• Vascularite (y compris une vascularite leucocytoclasique)
<i>Affections gastro-intestinales</i>		• Constipation • Dyspepsie • Douleur gastrique • Nausées	• Vomissements • Diarrhée	• Sécheresse buccale	• Hyperplasie gingivale
<i>Affections hépatobiliaires</i>			• Augmentation des taux d'enzymes		• Hépatite

			hépatiques (AST, ALT, LDH, ALP)		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		<ul style="list-style-type: none"> Erythème 		<ul style="list-style-type: none"> Urticaire 	<ul style="list-style-type: none"> Photosensibilité (incluant une kératose lichénoïde aux zones exposées au soleil) Œdème angioneurotique Éruption cutanée Érythème polymorphe (incluant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique) Sueurs Dermatite exfoliante Pustulose exanthématique généralisée aiguë Occasionnellement, érythème desquamatif avec ou sans fièvre Syndrome de type lupus
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>					<ul style="list-style-type: none"> Gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<ul style="list-style-type: none"> Œdème périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> Malaise Asthénie/fatigue 			

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les effets cliniques d'un surdosage aigu peuvent inclure une hypotension sévère avec un éventuel collapsus et à l'insuffisance rénale aiguë, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculoventriculaire et un arrêt cardiaque.

Le traitement doit s'effectuer en milieu hospitalier: lavage gastrique et/ou diurèse osmotique. Les troubles de la conduction peuvent être contrôlés par la mise en place d'un stimulateur cardiaque temporaire.

Traitements correcteurs proposés: atropine, vasopresseurs, agents inotropes, glucagon et gluconate de calcium en perfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antagoniste du calcium, agent anti-angineux et antihypertenseur. Le diltiazem est un dérivé benzothiazépine. Code ATC: C08DB01

Le diltiazem inhibe le transport des ions calcium au niveau des canaux lents pendant la dépolarisation de la membrane cellulaire. Cet effet s'observe au niveau des cellules du myocarde et du tissu musculaire lisse des artères coronaires et périphériques. Par ce mécanisme, le diltiazem augmente le débit dans les artères coronaires et diminue la résistance artérielle périphérique. Ce mécanisme contribue ainsi à augmenter l'apport d'oxygène au myocarde.

Le diltiazem dilate les vaisseaux et améliore la compliance artérielle. Chez les patients hypertendus, cette vasodilatation induit un abaissement de la tension artérielle secondaire à une réduction de la résistance périphérique, sans causer de tachycardie réflexe. Une légère diminution de la fréquence cardiaque a néanmoins été observée. L'irrigation des organes internes, en particulier des reins, ainsi que la circulation coronaire sont préservées ou augmentées.

Un léger effet hyponatrémique a été observé après une administration aiguë. Aucune stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ne survient en cas de traitement à long terme par diltiazem. Le diltiazem n'induit également aucune rétention hydro-sodée, comme le révèle l'absence de modifications du poids corporel et de déséquilibre hydro-électrolytique.

La protéinurie se réduit également pendant un traitement antihypertenseur par diltiazem.

Le diltiazem diminue l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus. Il a peu d'effets sur le débit cardiaque. Le diltiazem exerce un léger effet inotrope négatif et est contre-indiqué en cas de maladie du sinus. Il diminue la conduction auriculo-ventriculaire. Le diltiazem n'a aucun effet sur la conduction du faisceau de His.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

90% du diltiazem est absorbé après une administration orale chez des volontaires sains.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 3 à 4 heures suivant l'administration orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 40%, principalement en raison d'un effet de premier passage important. Après une administration répétée, la cinétique du diltiazem est non linéaire et une augmentation de la biodisponibilité a été rapportée. L'état d'équilibre est atteint après environ 3 jours.

Aucune modification cliniquement significative n'a été observée en cas de prise concomitante de diltiazem avec des aliments.

Distribution

Le taux de liaison du diltiazem aux protéines plasmatiques est d'environ 80 à 85%. Le volume de distribution est d'environ 5,3 l/kg.

Biotransformation

Le diltiazem est rapidement et presque complètement métabolisé par le foie, par déacétylation, N-déméthylation, O-déméthylation et déamination oxydative. Les principaux métabolites actifs sont le N-monodéméthyl-diltiazem et le désacétyl-diltiazem, dont les activités valent respectivement 50% et 20% de celle du diltiazem. Les concentrations plasmatiques de ces métabolites représentent respectivement environ 40% et 10% des concentrations plasmatiques de diltiazem après l'administration de comprimés conventionnels de diltiazem.

Elimination

La clairance est d'environ 12 ml/min/kg. Le diltiazem et ses métabolites ne s'éliminent que faiblement par dialyse. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 à 8 heures.

Moins de 5% de la dose de diltiazem est excrétée par voie urinaire, sous forme inchangée.

Environ 65% de la dose est excrétée dans les selles sous forme de diltiazem et de ses métabolites.

Groupes de patients particuliers

Les taux plasmatiques peuvent être plus élevés chez les patients âgés que chez les sujets jeunes. Les taux plasmatiques peuvent également être plus élevés chez les patients ayant des troubles de la fonction hépatique ou rénale que chez les patients ayant des fonctions normales.

On a constaté que les diverses formulations d'administration uni-quotidienne présentent un profil pharmacocinétique différent pour le diltiazem. Diltiazem Retard EG ne doit donc pas être remplacé par d'autres formes de diltiazem.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans particularités.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K30
Ethylcellulose (E462)
Talc
Acide stéarique

Enveloppe de la gélule à 200 mg

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Enveloppe de la gélule à 300 mg

Dioxyde de titane (E171)
Jaune de quinoléine (E104)
Carmin d'indigo (E132)
Gélatine

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

Emballages sous plaquettes en PVC/PVDC/aluminium, contenant 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 gélules à libération prolongée (200 mg ou 300 mg).

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

EG (Eurogenerics) - Esplanade Heysel b22 - 1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Diltiazem Retard EG 200 mg gélules à libération prolongée: BE437735

Diltiazem Retard EG 300 mg gélules à libération prolongée: BE437744

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

Date de première autorisation: 24 mai 2013

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 06/2023

Date de mise à jour du texte: 03/2023