

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CELECTOL[®] 200 mg céliprolol

DENOMINATION

CELECTOL 200 mg, comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de céliprolol.....200 mg

Excipients : mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : opadry blanc Y-1-7000 (hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane) et opadry clair YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000).

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

Posologie et mode d'administration

- Hypertension artérielle et prophylaxie des crises d'angor d'effort :

Posologie initiale : 200 mg le matin de préférence, avant le petit déjeuner.

Cette posologie peut être augmentée à 400 mg, voire 600 mg en fonction de la réponse thérapeutique.

En outre, il n'existe pas d'obstacle à l'association aux autres thérapeutiques antihypertensives, par exemple les diurétiques. Dans ce cas, une surveillance accrue en début de traitement est nécessaire.

C.T.J. : 0,37 à 1,11 euros.

Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (< 45-50 battements par minute),

- phéochromocytome non traité,
- hypotension,
- hypersensibilité au céliprolol,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- association à la floctafénine et au sultopride (cf. Interactions médicamenteuses).

Ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association à l'amiodarone et aux antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem, et vérapamil (cf. Interactions médicamenteuses).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Précautions d'emploi :

- Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives

Du fait de ses propriétés bêta-1 bloquant sélectif et bêta-2 agoniste, le céliprolol peut être administré avec prudence chez le patient asthmatique en dehors des poussées et chez le patient bronchitique chronique bien équilibré.

- Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le céliprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

- Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

- Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

- Troubles artériels périphériques

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Le céliprolol, à la fois bêta-1 bloquant sélectif et agoniste bêta-2, diminue les résistances périphériques totales et peut donc être utilisé, avec une surveillance accrue, chez ce type de patients.

- Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

- Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

- Insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min, il peut être nécessaire d'adapter la posologie. En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

- Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

- Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

- Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf. Interactions médicamenteuses) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

- Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
 - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants,
 - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

- Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

- Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

Associations contre-indiquées :

- **Floctafénine :**
En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- **Sultopride :**
Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées :

- **Amiodarone :**
Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- **Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) :**
Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).
Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement .

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- **Anesthésiques volatils halogénés :**
Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par des bêta-stimulants).
En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal.
Informez l'anesthésiste de ce traitement.
- **Baclofène :**
Majoration de l'effet antihypertenseur.
Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- **Insuline, sulfamides hypoglycémiantes :**
Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.
Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

- **Anticholinestérasiques** (galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium ...)
Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
Surveillance clinique régulière.
- **Clonidine et autres antihypertenseurs centraux** (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine)
Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.
Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- **Propafénone**
Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
Surveillance clinique et électrocardiographique.
- **Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) :**
antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, levomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres : bépripil, cisapride, diphémanil, spiramycine IV, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, vincamine IV, astémizole, terfénaire ...
Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte :

- **AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 et acide acétylsalicylique (aspirine) ≥ 3 g/j.**
Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- **Antagonistes du calcium (dihydropyridines)**
Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques :**
Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- **Méfloquine :**
Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- **Amifostine**
Majoration de l'effet antihypertenseur.
- **Alpha-bloquant à visée urologique** (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)
Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformation à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie mais le plus souvent cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut, néanmoins, survenir par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf. Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP)

En conséquence, les bêta-bloquants, dans les conditions normales d'utilisation, peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement :

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évaluée. En conséquence, et par mesure de précaution, il convient d'éviter l'allaitement au cours du traitement.

Effets indésirables :

Au plan clinique :

Les plus fréquemment rapportés :

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance.

Beaucoup plus rarement :

- bradycardie, sévère le cas échéant,
- ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud.
- aggravation d'une claudication intermittente existante,

- diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Surdosage :

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :

- d'atropine, 1 à 2 mg I.V.,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

BETA-BLOQUANT/SELECTIF
(Code ATC : C07AB08)

Le céliprolol se caractérise par quatre propriétés pharmacologiques :

- . une activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- . une activité bêta-2 agoniste,
- . une faible activité alpha-2 bloquante,
- . l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Ces propriétés expliquent en partie l'effet vasodilatateur périphérique, l'absence de bronchoconstriction et la faible diminution de la fréquence cardiaque au repos.

Le céliprolol diminue les résistances périphériques totales et respecte le débit sanguin rénal. Il ne modifie pas les taux sériques d'insuline et de glucose chez le diabétique ni les taux de cholestérol total ; il tend à augmenter le rapport HDL/cholestérol total et à diminuer le taux des triglycérides.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

La biodisponibilité varie de manière non linéaire avec la dose ingérée, passant de 30 % environ pour 100 mg à 50 % pour 200 mg et 75 % pour 400 mg. L'effet de premier passage

hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 heures, quelle que soit la dose.

Métabolisme :

Il n'y a pratiquement pas de dégradation du céliprolol au niveau hépatique.

Distribution :

Le volume de distribution est de 4,5 l/kg.

Le céliprolol est hydrosoluble et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique la rareté de ses effets centraux.

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (25 à 30 %).

Demi-vie d'élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique du céliprolol est comprise entre 4 et 6 heures mais l'activité pharmacologique couvre le nyctémère. Près de 95 % du céliprolol sont ainsi éliminés dans les 24 premières heures et les concentrations résiduelles ne diffèrent pas entre une administration unique et des administrations répétées.

Elimination :

Le céliprolol est excrété essentiellement sous forme inchangée (90 %), 12 à 18 % dans les urines, le reste dans les fèces.

Populations à risque

- Insuffisance rénale :

Les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe, demi-vie) ne sont pas significativement augmentés quelle que soit l'atteinte de la fonction rénale. Toutefois, l'excrétion urinaire est diminuée par rapport à celle observée chez le sujet sain. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, une surveillance clinique des patients est requise (cf. Précautions d'emploi).

- Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe, demi-vie, concentrations résiduelles) ne sont pas modifiés chez le sujet cirrhotique. Le rôle du rein est accru dans l'élimination du produit en cas d'insuffisance hépatique.

- Sujet âgé :

Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, aire sous la courbe, demi-vie, concentrations résiduelles) sont comparables doses pour doses (de 200 à 600 mg) à ceux mesurés chez le sujet sain.

DUREE DE STABILITE

3 ans.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ET PRIX

329 350.5 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) - Prix : 10,33 euros – Remb.Séc.Soc. 65% - Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

EXPLOITANT

sanofi-aventis france

1-13 bd Romain Rolland – 75014 PARIS

Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

DATE DE REVISION

Février 2003/V3