ANSM - Mis à jour le : 21/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de ciclétanine ..... 50 mg

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule de calibre n°4 avec un corps de couleur ivoire et une tête de couleur caramel.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement est initié à 50 mg/jour mais la posologie efficace est le plus souvent de 100 mg/jour.

La posologie ne doit pas dépasser 150 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité).

Populations particulières

Un ajustement de la posologie peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et les personnes âgées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d’administration

A prendre en une seule prise, de préférence le matin, avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance rénale et hépatique sévères.

Encéphalopathie hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde spéciales

En cas d'insuffisance hépatique, les diurétiques peuvent provoquer une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule doit être immédiatement interrompue.

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une ré-administration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UV artificiels.

Ce médicament 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.

Précautions d'emploi

- Equilibre hydroélectrolytique :

Le chlorhydrate de ciclétanine a des propriétés diurétiques et peut provoquer des troubles de l'équilibre électrolytique. L'apparition de signes éventuels d'un déséquilibre électrolytique doit être surveillée. Les symptômes comprennent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, confusion, convulsions, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux (par exemple, des nausées et les vomissements).

- Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, au début du traitement puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

- Kaliémie :

Une déplétion potassique avec hypokaliémie survient fréquemment pendant le traitement par CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue d'une hypokaliémie (3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des

torsades de pointes, potentiellement fatales.

Un contrôle régulier de la kaliémie est nécessaire : avant l'initiation du traitement, au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

- Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

- Glycémie :

Il importe, chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

- Acide urique :

La survenue d'une hyperuricémie doit être surveillée pendant le traitement des patients à haut risque. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

- Fonction rénale et diurétiques :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, par exemple selon la formule de Cockroft :

- *Clcr = (140 - âge) x poids/0.814 x créatininémie
- Avec : l'âge exprimé en années
- Le poids en kg
- La créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

- Associations antihypertensives :

II est conseillé de réduire la posologie de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

- Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent en général dans les heures ou les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte de la vision permanente. Le traitement principal consiste à arrêter aussi rapidement que possible la prise du médicament. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

- 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.

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, en lithium comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine)

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début du traitement.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamtérène)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II ou par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II ou par l'IEC et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,

- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par l'antagoniste de l'angiotensine II.

+ Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes : antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

+ Metformine

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmoles/litre) chez la femme.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Calcium (sels de)

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie systémique)

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule chez les femmes enceintes.

Cependant, en règle générale, les diurétiques thiazidiques et apparentés doivent être évités chez la femme enceinte et ne jamais être prescrits au cours des œdèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule n’est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n’y a pas de données sur l’excrétion de la ciclétanine ou de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre/de s’abstenir du traitement avec CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez les rats n’ont pas mis en évidence d’effets sur la fertilité.

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

CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les sensations de vertiges peuvent altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 3%) rapportés lors des études contrôlées par placebo ou par un comparateur sont : perte de poids, asthénie, céphalées, polyurie et hypokaliémie.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques et pendant l'utilisation de CICLETANINE TEVA 50 mg, gélule après son autorisation de mise sur le marché. Les effets indésirables sont présentés selon les catégories de fréquence suivantes : fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
	Peu fréquent	Hyponatrémie, goutte, hyperuricémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Etat confusionnel
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale, nausée
	Peu fréquent	Dyspepsie
	Fréquence indéterminée	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Eruption cutanée, réaction de photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Urticaire, eczéma, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Contractures musculaires

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Polyurie, pollakiurie
	Fréquence indéterminée	Défaillance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysérection
	Fréquence indéterminée	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue, œdèmes périphériques
	Peu fréquent	Malaise
Investigations	Fréquent	Poids abaissé
	Peu fréquent	Transaminases augmentées, pression artérielle augmentée,
	Fréquence indéterminée	Gamma-glutamyltransferases augmentées

Description de certains effets indésirables

Une hypokaliémie a été rapportée comme effet indésirable chez 3,4% des patients traités par CICLETANINE dans des études comparatives ou contrôlées par placebo. La surveillance du bilan électrolytique est nécessaire pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazide et de diurétiques thiazidiques.

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

Les signes de l'intoxication aiguë avec les diurétiques thiazidiques et apparentés se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie).

Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Le traitement symptomatique du surdosage doit être considéré. Un lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé peuvent être effectués s'il y a lieu, suivi d'une restauration de l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée très progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique du segment cortical de dilution, code ATC : C03BX03.

Le ciclétanine est un diurétique, apparenté sur le plan pharmacologique aux diurétiques thiazidiques, et qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive. L'effet salidiurétique (et donc le risque d'hypokaliémie) est manifeste pour des doses égales ou supérieures à 100 mg par jour.

Comme les autres diurétiques étudiés, le ciclétanine abaisse les résistances périphériques et augmente la compliance des grosses artères sans modifier leur calibre ni le tonus veineux.

Le ciclétanine n'élève pas l'uricémie et respecte le métabolisme glucidique.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ciclétanine est élevée.
Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (Tmax) varie entre 30 et 45 minutes.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.
La demi-vie est comprise entre 6 et 8 heures.
L'administration de ciclétanine augmente le niveau des concentrations plasmatiques à l'équilibre (plateau) par rapport à une administration unique, mais ce plateau reste stable au cours du temps, traduisant l'absence d'accumulation.

Élimination

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est inférieur à 1 %, le ciclétanine étant principalement excrété sous forme de métabolites.
Chez le sujet âgé (75 ans en moyenne), la demi-vie d'élimination et le volume de distribution sont augmentés, l'absorption est ralentie ; toutefois, le produit ne s'accumule pas au cours d'un traitement chronique de 30 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration aigüe et répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, talc.
Composition d'enveloppe de la gélule : Gélatine, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde 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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60, 90 ou 120 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 497 263 9 4 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 497 264 5 5 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 497 265 1 6 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 497 266 8 4 : 120 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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.