

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**SELOZOK LP 23,75 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Succinate de métoprolol..... 23,75
mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, blanc à blanc cassé, oblong, 5,5 mm x 10,5 mm, avec une barre de sécabilité des deux côtés et gravé A/β d'un côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection ? 40%) en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et le plus souvent, des digitaliques.

Dans l'étude MERIT-HF menée chez des patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, le succinate de métoprolol a permis de réduire la mortalité à un an de 34%, IC 95% [19% -47%] (voir rubrique 5.1).

Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans

Traitement de l'hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des quatre dernières semaines. Ils doivent être traités par un IEC à dose optimale et un diurétique, et le plus souvent par des digitaliques, avant l'administration du succinate de métoprolol.

Ce traitement ne doit pas avoir été significativement modifié au cours des deux dernières semaines.

Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Le traitement par succinate de métoprolol doit être débuté par une période de titration, selon le schéma décrit ci-dessous.

L'initiation du traitement doit être instaurée en consultation, afin d'exercer une surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures (en particulier surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque), voir rubrique 4.4.

Au cours des deux premières semaines, la posologie initiale recommandée est d'un comprimé de Selozok 23,75 mg par jour (dose de départ pour les patients en classe II de la NYHA).

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, il est préconisé d'initier le traitement par un demi-comprimé à 23,75 mg par jour au cours de la première semaine, puis d'augmenter à un comprimé à 23,75 mg en cas de bonne tolérance.

Si le médicament est bien toléré, la posologie sera par la suite doublée toutes les deux semaines (après évaluation de la tolérance du palier précédent), jusqu'à une dose cible maximale de 190 mg en une prise par jour (ou la plus forte dose tolérée).

La posologie maximale recommandée est de 190 mg une fois par jour.

L'apparition d'effets indésirables chez certains patients peut empêcher l'administration de la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement. En cas de nécessité, le traitement peut être interrompu, et réinstauré éventuellement.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance au médicament, il est recommandé de diminuer la dose de succinate de métoprolol voire d'arrêter immédiatement le traitement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, de décompensation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculo-ventriculaire). Adapter également si nécessaire les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

Le renouvellement pourra être effectué en consultation non spécialisée, lorsque la dose maximale tolérée aura été établie et si le patient ne se déstabilise pas. Le traitement d'entretien après la phase de titration nécessite une surveillance identique à celle de tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque. Le traitement doit être prolongé en situation stable. L'aggravation de l'état justifie le recours au médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale ou hépatique

On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du succinate de métoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.

Sujets âgés

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque par le succinate de métoprolol chez les patients âgés de plus de 80 ans.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Aucune donnée n'étant disponible avec le succinate de métoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez l'enfant, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable.

Traitement de l'hypertension artérielle

La posologie initiale recommandée de Selozone chez les patients hypertendus âgés de ≥ 6 ans est de 0,48 mg/kg. La dose finale administrée en milligrammes doit correspondre à la plus proche approximation de la dose calculée en mg/kg.

Chez les patients ne répondant pas à la dose de 0,48 mg/kg, la posologie peut être augmentée à 0,95 mg/kg, tout en n'excédant pas 47,5 mg, correspondant à 2 comprimés de Selozone 23,75 mg.

Chez les patients ne répondant pas à 0,95 mg/kg, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose quotidienne maximale de 1,9 mg/kg. Des doses supérieures à 190 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de Selozone n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

Les comprimés de succinate de métoprolol doivent être administrés en une prise par jour. Ils doivent être avalés avec un peu de liquide, et ne doivent être ni croqués, ni écrasés.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux,
- Choc cardiogénique,
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2^{ème} et 3^{ème} degré (non appareillés),
- Bloc sino-auriculaire,
- Maladie du sinus,
- Bradycardie définie par une fréquence cardiaque inférieure à 50-55 battements par minute avant le début du traitement,
- Hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg,
- Asthme sévère, ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères,
- Troubles artériels périphériques et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères,
- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4),
- Antécédent de réaction anaphylactique,
- En cas d'association aux antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne), au vérapamil (voir rubrique 4.5),

Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant de commencer le traitement par succinate de métoprolol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de succinate de métoprolol.

La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par succinate de métoprolol, comme tout traitement bêta-bloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par un effet inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.

Ne pas interrompre brutalement le traitement particulièrement chez les coronariens (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

Précautions d'emploi

Modalités de surveillance du traitement :

- après la première administration : surveillance clinique toutes les heures pendant un minimum de 3 heures : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique (signes d'intolérance : vertiges, malaise), électrocardiogramme au cours de la 3ème heure de surveillance.
- à chaque augmentation de dose : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique, électrocardiogramme si nécessaire.

Une fois la dose efficace atteinte, une surveillance régulière de l'insuffisance cardiaque et de l'état hémodynamique doit être effectuée, ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale, si nécessaire.

Peu de données sont actuellement disponibles chez les patients en insuffisance cardiaque de classe IV de la NYHA.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque par le succinate de métoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

- diabète insulino-dépendant (type I),
- cardiomyopathie restrictive,
- cardiopathie congénitale,
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique.

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.

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

Etant 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.

Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le succinate de métoprolol ne doit pas être administré avant le traitement alpha-bloquant.

Sujets diabétiques

Chez les patients présentant un diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Psoriasis

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants (dont le métoprolol) qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

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 (voir rubrique 4.5)

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

La prudence est recommandée en raison des effets inotropes négatifs synergiques du succinate de métoprolol et des produits anesthésiques (voir rubrique 4.5).

Chez les patients présentant une insuffisance coronaire grave, tout comme chez les patients insuffisants cardiaques traités au long cours par succinate de métoprolol, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants.

L'initiation en période péri-opératoire de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée. En effet une augmentation du risque de bradycardies, d'hypotension et d'accident vasculaire incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire a été observée dans des essais thérapeutiques.

Avant une intervention chirurgicale, informer l'anesthésiste que le patient reçoit un bêtabloquant.

Thyrotoxicose

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

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

Ce médicament est déconseillé avec les antagonistes du calcium (diltiazem), les antihypertenseurs centraux (clonidine, méthyl dopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) et le fingolimod (voir rubrique 4.5).

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

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

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, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

A l'heure actuelle, 4 bêta-bloquants ont l'indication « insuffisance cardiaque » : le carvédilol, le bisoprolol, le métoprolol et le névibolol.

Les interactions médicamenteuses des bêta-bloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications. Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des bêta-bloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ ANTIARYTHMIQUES CLASSE I (SAUF LIDOCAÏNE)

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

+ VERAPAMIL

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Associations déconseillées

+ ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX

Diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant et vasodilatateur.

+ DILTIAZEM

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

+ 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 adrénérergique.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ ABIRATÉRONE

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'abiratérone.

+ AMIODARONE

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque avec risque de bradycardie excessive. Surveillance clinique et ECG régulière.

+ ANESTHÉSIIQUES VOLATILS HALOGÉNÉS

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénérergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ ANTICHOLINESTÉRASIQUES

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière, notamment en début d'association.

+ BUPROPION

Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le bupropion.

+ CIMÉTIDINE

Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque, et la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation des concentrations du métoprolol, pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque, par diminution de son métabolisme hépatique par la cimétidine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la cimétidine.

+ CINACALCET

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par cinacalcet.

+ DARIFÉNACINE

Augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol, avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par darifénacine.

+DULOXÉTINE

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par duloxétine et après son arrêt.

+ FLUOXÉTINE, PAROXÉTINE

Risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la fluoxétine ou la paroxétine. Surveillance clinique accrue : si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la fluoxétine ou la paroxétine et après son arrêt.

+ HYDROXYCHLOROQUINE

Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par l'hydroxychloroquine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'hydroxychloroquine.

+ INSULINE, GLINIDES, GLIPTINES ET SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

+ LIDOCAÏNE

Avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ MIRABEGRON

Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque, augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol par diminution de son métabolisme par le mirabégron.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie du métoprolol.

+ SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ TERBINAFINE

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.

+ TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX, ANTIACIDES ET ADSORBANTS

Diminution de l'absorption de ces substances. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ ALPHABLOQUANTS À VISÉE UROLOGIQUE

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

+ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatrantes par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).

+ ANTIHYPERTENSEURS ALPHA-BLOQUANTS

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

+ AUTRES BRADYCARDISANTS

Risque de bradycardie excessive (addition des effets)

+ MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ DIGOXINE

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

+ DÉRIVÉS NITRÉS ET APPARENTÉS

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ DIHYDROPYRIDINES

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué 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.

+ DIPYRIDAMOLE

Avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.

+ LIDOCAÏNE

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

+ PHÉNOBARBITAL (ET, PAR EXTRAPOLATION PRIMIDONE)

Diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

+ RIFAMPICINE

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

4.6. Fertilité, 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 malformations à la naissance.

En général, les bêta-bloquants diminuent la perfusion du placenta. Ceci a été associé à un retard de croissance, des morts intra-utérines, des avortements et des accouchements prématurés. De ce fait, il est conseillé d'instaurer une surveillance de la mère et de l'enfant chez les femmes enceintes traitées par métoprolol.

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 (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit 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 (voir rubrique 5.2).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

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

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de vertiges ou de sensation de fatigue pouvant se produire occasionnellement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de Selozok LP 23,75 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée sont : asthénie, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés après l'administration de Selozok LP 23,75 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent	Asthénie
---------------	----------

Affections du système nerveux

Fréquent	Vertige, céphalée
----------	-------------------

Rare	Paresthésie
------	-------------

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare	Crampe musculaire
------	-------------------

Très rare	Arthralgie
-----------	------------

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation
----------	---

Peu fréquent	Vomissement
--------------	-------------

Rare	Bouche sèche
------	--------------

Très rare	Dysgueusie, fibrose rétro péritonéale
-----------	---------------------------------------

Affections hépatobiliaires

Rare	Enzymes hépatiques augmentées
------	-------------------------------

Très rare	Hépatite
-----------	----------

Affections cardiaques

Fréquent	Bradycardie, sévère le cas échéant, hypotension orthostatique, palpitations.
----------	--

Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, douleur précordiale choc cardiogénique chez les patients présentant un infarctus du myocarde*
--------------	---

Rare	Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant (voir rubriques 4.3 et 4.4), arythmie cardiaque
------	---

Affections vasculaires

Fréquent	Froideur des extrémités
----------	-------------------------

Peu fréquent	Œdème
--------------	-------

Rare	Syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante
------	---

Très rare	Gangrène chez des patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères, accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.3 et 4.4).
-----------	---

Affections psychiatriques

Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence, insomnie, cauchemar
Rare	Nervosité, anxiété
Très rare	Amnésie/atteinte de la mémoire, confusion, hallucination

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare	Impuissance
Très rare	Maladie de la Peyronie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculo-papuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichenoïde, hyperhidrose
Rare	
Très rare	Alopécie
	Exacerbation d'un psoriasis (voir rubrique 4.4), réaction de photosensibilité

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent	Dyspnée d'effort
Peu fréquent	Bronchospasme (voir rubrique 4.4)
Rare	Rhinite

Affections oculaires

Rare	Défauts visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
------	---

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare	Acouphènes
-----------	------------

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent	Hypoglycémie, poids augmenté (voir rubrique 4.4)
--------------	--

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare	Thrombocytopénie
-----------	------------------

Affections du système immunitaire

Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement
------	--

* La fréquence plus élevée de 0,4% par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46 000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3% dans le groupe Métoprolol et de 1,9% dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible.

L'indice de risque de choc était basé sur le risque absolu de choc de chaque patient en fonction de : âge, sexe, délai, classe Killip, pression artérielle, fréquence cardiaque, anomalie électrocardiographique et des antécédents d'hypertension artérielle. Le groupe de patients présentant un indice de risque de choc faible correspond à des patients chez lesquels le métoprolol est recommandé dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu.

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

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque et un bronchospasme.

Conduite à tenir

Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.

Si nécessaire, un lavage gastrique et / ou du charbon actif peuvent être administrés.

De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque doivent être traités avec une expansion volémique convenable, un bolus de glucagon (si nécessaire, suivi d'une perfusion de glucagon), une administration intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, des agonistes des récepteurs β_1 si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de Ca^{2+} peut également être considérée.

Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT SELECTIF, code ATC : C07AB02.

Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- une activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet anti-arythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Une étude (MERIT-HF) multicentrique, randomisée en double insu versus placebo, a étudié une population présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (3,6% des patients présentaient une insuffisance cardiaque sévère), stable (fraction d'éjection $\geq$ 40%), d'origine ischémique ou non ischémique. 3991 patients (âge moyen de 64 ans) ont été randomisés (1990 patients sous succinate de métoprolol, 2001 sous placebo).

Le traitement conventionnel associé comportait dans la majorité des cas un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique et un digitalique.

Le critère principal était la mortalité totale. L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par succinate de métoprolol après un an de suivi. 217 décès (11%) ont été observés dans le groupe placebo et 145 décès (7,2%) dans le groupe succinate de métoprolol (diminution du risque de 34%, IC 95% [19% - 47%], $p = 0,0062$). Le critère combiné mortalité et hospitalisations toutes

causes a également été diminué de 19% dans le groupe succinate de métoprolol (641 évènements) par rapport au groupe placebo (767 évènements), IC 95% [10% - 27%], $p = 0,00012$. La dose moyenne utilisée dans l'étude a été de 159 mg/jour ; cette dose a été atteinte par paliers d'au moins 15 jours en débutant par une posologie de 12,5 mg ou 25 mg/jour.

Parmi les évènements indésirables rapportés, les vertiges (1,8%), bradycardies (1,5%) et hypotensions (1,1%) ont été plus fréquents dans le groupe succinate de métoprolol par rapport au groupe placebo (1,0%, 0,4% et 0,6% respectivement).

Chez 144 patients pédiatriques (de 6 à 16 ans) atteints principalement d'hypertension artérielle essentielle, l'administration de Selozok a engendré, dans une étude de 4 semaines, une réduction de la pression artérielle systolique de 5,2 mmHg à la dose de 0,2 mg/kg ($p=0,145$), de 7,7 mmHg à la dose de 1,0 mg/kg ($p=0,027$) et de 6,3 mmHg à la dose de 2,0 mg/kg ($p=0,049$), avec un maximum de 200 mg/jour, par rapport à une réduction de 1,9 mmHg dans le groupe placebo. Pour la pression artérielle diastolique, cette réduction a été de 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) et 2,1 mmHg respectivement. Aucune différence apparente dans la réduction de la pression artérielle n'a été observée en fonction de l'âge, du stade de Tanner ou de l'origine ethnique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le métoprolol est totalement résorbé après administration par voie orale. La biodisponibilité systémique du succinate de métoprolol, en dose unique, est de l'ordre de 50% en raison d'un effet de premier passage important.

La fixation du succinate de métoprolol aux protéines plasmatiques est faible (5 à 10%).

Biotransformation et élimination

Le succinate de métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau hépatique. Il est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites. Environ 5% de la dose reçue sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,5 heures en moyenne. La clairance totale est de l'ordre de 1 litre/minute.

La pharmacocinétique du succinate de métoprolol n'est pas significativement modifiée chez le sujet âgé.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion des métabolites est réduite. Une accumulation significative de métabolites a été constatée chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 5 ml/minute. Toutefois, ceci ne renforce pas l'effet bêtabloquant.

La pharmacocinétique du succinate de métoprolol est peu modifiée en cas d'altération de la fonction hépatique. Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie sévère ou d'une anastomose porto-cave, la biodisponibilité du succinate de métoprolol peut cependant augmenter et la clairance totale être réduite.

Enfants et adolescents

Le profil pharmacocinétique du métoprolol chez les patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans est similaire à celui décrit chez les adultes. La clairance orale apparente du métoprolol (CL/F) augmente de façon linéaire avec le poids corporel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, silice, stéaryl fumarate de sodium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 6000, paraffine solide, dioxyde de titane (E171).

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

14, 28, 50 ou 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/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

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA SPA

VIA MATTEO CIVITALI 1

20148 MILAN

ITALIE

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

- 34009 358 466 8 6 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 358 467 4 7 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 359 231 4 1 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 358 468 0 8 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/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.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.