Seloken

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seloken 100 mg, comprimés
Seloken IV, 1 mg/ml, solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Seloken 100 mg contient 100 mg de tartrate de métoprolol.
5 ml de Seloken IV, solution pour injection, contient 5 mg de tartrate de métoprolol.

Excipient à effet notoire:
Chaque comprimé contient 35 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Seloken 100 mg : comprimés. Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds avec un diamètre de 10 mm et marqués A/ME sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Seloken IV 1 mg/ml : solution pour injection.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ADMINISTRATION orale

- Hypertension artérielle : dans cette indication, on a constaté une réduction de la mortalité par maladies cardiovasculaires et coronaires (y compris le syndrome de la mort subite).
- Angine de poitrine : traitement de base.
- Troubles du rythme cardiaque (en particulier chez les patients ne souffrant pas d'affections cardiaques organiques) :

. tachycardie supraventriculaire ;
. fibrillation auriculaire : pour ralentir le rythme ventriculaire ;
. extrasystoles ventriculaires.

- Traitement d'entretien après infarctus du myocarde (en l'absence de signes d'insuffisance ventriculaire).
- Hyperthyroïdie (médication symptomatique).
- Cœur hyperkinétique (troubles cardiaques fonctionnels avec palpitations d'origine sympathique).
- Traitement prophylactique de la migraine.

ADMINISTRATION intraveineuse
L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE SELOKEN EST RESERVEE AU TRAITEMENT EN MILIEU HOSPITALIER ET DOIT S'EFFECTUER SOUS CONTROLE DE L'ECG ET DE LA TENSION.

- Troubles du rythme cardiaque, en particulier tachyarythmies supraventriculaires.
- Pendant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, initialisation d'un traitement bêta-bloquant avant relais par la forme orale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque cas, en fonction de la réponse individuelle.
Pour des doses atteignant 200 mg/jour et davantage, on peut prescrire des comprimés à libération contrôlée de succinate de métoprolol, en une prise journalière.
Un blocage suffisant des récepteurs bêta ne peut être évalué en se basant sur le rythme cardiaque au repos mais uniquement en se basant sur le rythme cardiaque à l'effort.
L'arrêt brutal du traitement peut mener à l'angor grave, l'infarctus et la fibrillation ventriculaire, particulièrement en cas de maladies ischémiques du myocarde.
Par voie intraveineuse, le métoprolol, sous forme de Seloken IV, solution pour injection, convient au traitement des troubles du rythme cardiaque, notamment des tachyarythmies supraventriculaires. Lors de tachycardie auriculaire paroxystique, on parvient souvent à rétablir le rythme sinusal ou à ralentir le rythme ventriculaire. En cas de fibrillation ou de flutter auriculaires, il est également possible de réduire le rythme ventriculaire et, dans certains cas, de rétablir le rythme sinusal. En outre, le métoprolol diminue le nombre des extrasystoles ventriculaires.
Seloken IV, solution pour injection, peut également être utilisé pendant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, comme initialisation du traitement bêta-bloquant avant relais par la forme orale. Le traitement par voie intraveineuse a pour effet une réduction de la douleur, des tachyarythmies et des épisodes d'hypertension. Les propriétés anti-ischémiques du métoprolol, combinées avec ses effets antiarythmiques, ont également pour résultat une limitation de la zone infarcie et une réduction de la mortalité et du réinfarcissement. Ces avantages apparaissent déjà durant la phase initiale du traitement.
L'initialisation du traitement par voie intraveineuse avec Seloken IV, solution pour injection, paraît indiquée chez une large proportion des patients hospitalisés avec un infarctus du myocarde, lorsque l'on respecte les contre-indications classiques et que l'on observe les manifestations cliniques du Seloken, en sélectionnant et en traitant les patients (voir rubrique 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (« Précautions particulières en cas d'administration intraveineuse»*) et rubrique 4.3 « *Contre-indications* »)

Les doses suivantes sont généralement recommandées :
Hypertension
Au début, 1 comprimé à 100 mg par jour. Dans la majorité des cas, le traitement d'entretien se situe à 200 mg par jour, sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol). Chez certains patients, il peut être nécessaire de porter la dose quotidienne à 400 mg, en 1 à 2 prises. Dans certains cas, l'administration de comprimés de Seloken 100 mg, en 2 prises par jour, peut être indiquée. Ces directives posologiques sont également valables en cas d'association de Seloken avec un diurétique et/ou un vasodilatateur périphérique.
On a mis en évidence qu'un traitement antihypertenseur à long terme avec des doses journalières de 200 mg de métoprolol a permis de réduire le taux de mortalité totale, y compris le syndrome de la mort subite et les accidents coronaires chez les patients hypertendus.
Angine de poitrine
En général, 200 mg par jour sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol). Dans certains cas, l'administration de comprimés de Seloken 100 mg en 2 prises par jour peut être justifiée. Comme pour tout bêta-bloquant, il faudra, avant l'interruption du traitement, diminuer progressivement la dose sur une période de 14 jours, en utilisant des comprimés ordinaires et non une forme retard. Une interruption brusque de la médication pourrait conduire à une détérioration de l'état du patient, particulièrement en cas de maladie ischémique du myocarde.
Troubles du rythme cardiaque
Administration orale :
Un ½ comprimé de Seloken 100 mg (50 mg) 2 à 3 fois par jour. Si nécessaire, dans les cas graves, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à un comprimé à 100 mg 2 à 3 fois par jour.
Administration intraveineuse :
Au début, jusqu'à 5 mg en IV (1-2 mg/min). Cette dose peut être répétée à intervalles de 5 minutes, jusqu'à ce que l'effet soit satisfaisant. D'ordinaire, 10-15 mg suffisent. Une augmentation de la dose à 20 mg ou davantage ne donne en général pas de meilleurs résultats.

Infarctus du myocarde

a) Intervention pendant la phase aiguë :

Seloken doit être administré par voie intraveineuse le plus tôt possible après l'hospitalisation. Ce traitement doit être instauré dans un service de cardiologie ou un service analogue, sous contrôle permanent de l'ECG, de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Immédiatement après stabilisation de l'état hémodynamique du patient, trois injections de 5 mg seront administrées à 2 minutes d'intervalle, en fonction de la réponse observée (voir rubrique 4.4. « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » (*« Précautions particulières en cas d'administration intraveineuse»*) et rubrique 4.3 « *Contre-indications* »).

Chez les patients qui ont bien toléré la dose intraveineuse globale (15 mg), on instaurera le traitement par voie orale 15 minutes après la dernière injection intraveineuse à raison de ½ comprimé de Seloken 100 mg (50 mg) toutes les 6 h pendant 48 h.

Chez les patients qui n'ont pas bien supporté la dose intraveineuse, le traitement oral sera institué avec précaution, en débutant avec une dose plus faible, p.ex. en réduisant la posologie de moitié.

b) Traitement d'entretien :

Le traitement doit être poursuivi par la dose d'entretien de 200 mg par jour, à répartir en 2 prises, et cela pendant au moins 1 an. Dans le cas où un traitement intraveineux n'a pu être instauré pendant la phase aiguë, le traitement débutera 4 jours après les premiers symptômes de l'infarctus avec 100 mg par jour, à répartir en 2 prises et cela pendant 2 à 3 jours.

Le traitement sera également poursuivi par la dose d'entretien de 200 mg par jour, à répartir en 2 prises et cela pendant au moins 1 an.

Dans le but d'améliorer la fidélité au traitement durant cette période, on peut utilement passer à une forme retard de métoprolol (succinate de métoprolol sous forme de comprimés à libération contrôlée à 190 mg) en une prise par jour, étant donné la similitude des taux plasmatiques ainsi obtenus pendant 24 h.

Il convient de rester attentif aux effets indésirables (bradycardie, hypotension, bloc AV du 1er degré, décompensation cardiaque), qui peuvent se manifester chez certains patients.

Hyperthyroïdie (médication symptomatique)

Un ½ comprimé de Seloken 100 mg (50 mg) 3 à 4 fois par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à un comprimé de 100 mg 4 fois par jour.

Cœur hyperkinétique

100 mg (1 comprimé de 100 mg) ou 200 mg sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol), selon la sévérité des symptômes. Sur base de l'expérience clinique, il est recommandé d'administrer cette dose en une prise par jour, le matin.

Traitement prophylactique de la migraine

100-200 mg par jour. Sur base de l'expérience clinique, il est recommandé, lorsque l'on utilise les comprimés Seloken de 100 mg, de répartir la dose quotidienne en une prise le matin et une prise le soir. Si l'on utilise un comprimé à libération contrôlée, la dose quotidienne peut être administrée en une prise par jour, le matin. L'ergotamine et les analgésiques, utilisés pour le soulagement des crises de migraine, peuvent être utilisés pendant le traitement prophylactique au Seloken.

Remarque en rapport avec l'insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, en particulier en cas de cirrhose, il est nécessaire de commencer le traitement avec la moitié de la posologie indiquée, et de l'augmenter ensuite progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.

Population pédiatrique

L'expérience est limitée pour un traitement avec le métoprolol chez les enfants.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris l'estomac vide.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres bêta-bloquants.

Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré, bradycardie sinusale prononcée, maladie du nœud sinusal (à moins qu'un stimulateur cardiaque permanent ait été mis en place), choc cardiogénique, troubles vasculaires périphériques graves.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension), et les patients sous traitement continu ou intermittent par agonistes inotropes des récepteurs bêta.

Sur base de l'expérience clinique actuelle, Seloken ne doit pas être administré aux patients souffrant d'un infarctus du myocarde lorsque la fréquence cardiaque est inférieure à 45 battements/minutes, l'intervalle PQ supérieur à 0,24 secondes, la tension systolique inférieure à 100 mm Hg, et/ou en présence d'une insuffisance cardiaque grave.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison du risque accru de ralentissement du rythme cardiaque, de prolongation de la conduction électrique cardiaque et d'ionotropie négative, ce qui peut entraîner une hypotension et une hypoperfusion, la combinaison de tartrate de métoprolol et d'antagonistes calciques intraveineux du type vérapamil ne peut être administrée que sur instruction très stricte et sous contrôle de la fonction cardiaque.

En règle générale, lorsque l'on traite des patients hypertendus souffrant de maladies pulmonaires obstructives ou de troubles bronchospastiques, il faut administrer un traitement concomitant avec un bêta2-mimétique. En raison de sa cardiosélectivité, on peut administrer Seloken à ces patients, en prescrivant toutefois la dose la plus faible qui soit encore efficace. Les bronchodilatateurs bêta2-mimétiques conservent leur efficacité sous traitement par Seloken, et leur posologie peut, si nécessaire, être adaptée. La prudence reste cependant de rigueur.

Seloken ne peut être administré aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque sauf si celle-ci est traitée par la digitale et/ou les diurétiques. L'augmentation de la contractilité du myocarde produite par la digitalisation n'est pas influencée par Seloken (voir rubrique 4.5).

Le métoprolol doit être administré avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré, en particulier chez ceux qui reçoivent de l'insuline ou des antidiabétiques oraux.
Les bêta-bloquants, y compris le métoprolol, peuvent masquer certains signes d'alerte importants qui surviennent lors d'une hypoglycémie, tels que la tachycardie ; d'autres symptômes tels que les étourdissements et la transpiration peuvent ne pas être significativement supprimés, et la transpiration peut même être augmentée.
Au cours du traitement par le métoprolol, il existe un risque de masquer l'hypoglycémie ou d'interférer avec le métabolisme des glucides. Ces deux effets peuvent même être plus importants avec les bêta-bloquants non sélectifs.
Les bêta-bloquants peuvent augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés concomitamment avec des sulfamides hypoglycémiants. Les patients diabétiques doivent être informés de surveiller attentivement leur glycémie (voir rubrique 4.5).
Il ne modifie guère la réponse cardiovasculaire à l'hypoglycémie ou le temps de récupération après une phase hypoglycémique. Ces avantages n'excluent toutefois pas une certaine prudence chez les diabétiques insulino-dépendants : il faut instaurer le traitement à faible dose (2 fois 50 mg par jour) et augmenter cette dernière en fonction de l'état du patient.

Très rarement, il peut se produire une aggravation d'un trouble modéré préexistant de la conduction auriculo-ventriculaire (avec évolution possible vers un bloc AV).

Si le patient présente une bradycardie qui s'aggrave, la posologie du Seloken doit être réduite ou le traitement graduellement interrompu.

Le métoprolol peut aggraver les symptômes des troubles de la circulation artérielle périphérique, principalement en raison de son effet réducteur sur la pression sanguine.

Lorsque Seloken est prescrit à un patient souffrant d'un phéochromocytome, un traitement concomitant avec un alpha-bloquant sera prescrit.

En présence d'une cirrhose hépatique, la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter.

Chez les patients traités par des bêta-bloquants, un choc anaphylactique peut prendre une forme plus sévère.

Bien qu'aucun cas de syndrome oculo-mucocutané de type practolol, n'ait été observé avec Seloken, la prudence reste de rigueur en raison du fait que l'on a observé pratiquement avec tous les bêta-bloquants des réactions de type immunologique.

L'arrêt du traitement par Seloken, comme pour tout autre bêta-bloquant, doit se faire graduellement, c'est-à-dire sur une période de 14 jours et sous surveillance médicale. Un arrêt brusque de la médication risque, surtout en présence de cardiopathie ischémique, d'aggraver subitement l'image clinique.

Avant toute intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous traitement avec du métoprolol. Il n'est pas recommandé de stopper le traitement par bêta-bloquants chez les patients devant être opérés.
L'initiation aiguë d'une dose élevée de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée étant donné qu'elle a été associée à des cas de bradycardie, d'hypotension et d'accident vasculaire cérébral incluant des issus fatales chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Seloken comprimés 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.

Seloken comprimés contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Seloken IV contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions particulières en cas d'administration intraveineuse
L'administration intraveineuse de Seloken est réservée au traitement en milieu hospitalier et doit s'effectuer sous contrôle ECG et tensionnel. Ce contrôle doit être renforcé s'il s'agit de patients déjà traités par des bêta-bloquants.
Chez les patients dont la tension systolique est inférieure à 100 mm Hg, l'injection IV doit s'effectuer avec la plus grande prudence, car il peut en résulter une diminution additionnelle de la pression sanguine (p.ex. chez des patients avec arythmies cardiaques).
Lorsque l'on traite des patients lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'état du patient doit être soigneusement contrôlé après chacune des trois doses intraveineuses de 5 mg. La seconde dose, ou la troisième, ne peut pas être administrée si le rythme cardiaque est inférieur à 40 battements par minute, la tension systolique inférieure à 90 mm Hg et l'intervalle PQ supérieur à 0,26 seconde, ou s'il se présente une aggravation de la dyspnée ou des sueurs froides.
Etant donné le manque d'expérience en ce domaine, l'administration intraveineuse de Seloken pendant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde n'est pas indiquée chez les patients souffrant d'asthme bronchique.

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

Interactions souhaitables

- Hypertension artérielle : diurétiques et/ou vasodilatateurs périphériques.
- Angine de poitrine : nitrates. La nitroglycérine peut renforcer l'effet antihypertenseur de Seloken.
- Hyperthyroïdie : médication antithyroïdienne spécifique.
- Migraine : ergotamine et analgésiques employés pour le soulagement des crises de migraine.
- En cas d'insuffisance cardiaque : traitement préalable indispensable par la digitale et/ou les diurétiques. Seloken n'influence pas l'action de la digitale sur la contraction du myocarde. Il faut cependant tenir compte du fait que ces deux médicaments diminuent la conduction AV et qu'il existe donc une possibilité de dissociation AV. De légères complications cardiovasculaires peuvent également se produire, avec étourdissements, tendance syncopale et bradycardie.

Interactions indésirables

- Vérapamil : En cas d'utilisation simultanée avec des antagonistes du calcium, tel que le vérapamil, un effet inotrope négatif accru ou un effet chronotrope peuvent se produire. Les antagonistes du calcium de type vérapamil doivent être administrés avec la plus grande prudence et sous contrôle de la fonction cardiaque à des patients traités par le métoprolol à cause du risque d'hypotension, de bradycardie et même d'asystolie.

Avec le diltiazem, il existe un risque de bradycardie. Les interactions entre Seloken et les autres antagonistes du calcium posent un problème moins important. Il faut quand même tenir compte de la possibilité d'un effet antihypertenseur additionnel.

- Médicaments qui augmentent le tonus adrénergique (p.ex. les inhibiteurs de la MAO) : association à éviter, étant donné l'influence de ces médicaments sur le métabolisme des catécholamines.
- Antidiabétiques et insuline : les bêta-bloquants peuvent interférer avec la réponse hémodynamique normale à l'hypoglycémie. Chez les patients diabétiques utilisant de l'insuline, le traitement par bêta-bloquants peut être associé à une hypoglycémie accrue ou prolongée. Une surveillance régulière de la glycémie est donc nécessaire. De plus, l'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfamides hypoglycémiants peut augmenter le risque d'hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Les posologies des antidiabétiques oraux peuvent devoir être réajustées chez les patients recevant des bêta-bloquants (voir rubrique 4.4).

- En cas d'association de Seloken et de clonidine, il faut veiller, lors de l'arrêt du traitement, à interrompre l'administration du Seloken quelques jours avant d'arrêter la prise de clonidine, en raison du risque d'intensification du rebond tensionnel pouvant se manifester lors de l'arrêt de la clonidine.
- Anesthésiques administrés par inhalation, tels que l'éther, l'halothane, le trichloréthylène ou le chloroforme : risque de chute tensionnelle, de bradycardie et renforcement de l'effet cardiodépressif.
  En cas d'intervention chirurgicale, il faut prévenir l'anesthésiste. Voir également rubrique 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* ».
- Antiarythmiques de type quinidine ou amiodarone : les bêta-bloquants peuvent renforcer leurs effets inotropes et dromotropes négatifs. Autres antiarythmiques : il faut rester attentif à la possibilité d'effets inotropes et chronotropes négatifs.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent diminuer l'effet antihypertenseur par rétention d'eau et de sel.
- Les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec un agent bloquant les ganglions sympathiques ou avec d'autres bêta-bloquants (p. ex. en gouttes oculaires), doivent être surveillés attentivement.
- Le métoprolol est un substrat métabolique de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent influencer la concentration plasmatique du métoprolol. La concentration plasmatique du métoprolol peut être augmentée par la prise concomitante de substances métabolisées ou inhibées par le CYP2D6, telles que les antiarythmiques (p. ex. l'amiodarone, la flécaïnide, le propafénone), les antihistaminiques (p. ex. la diphenhydramine), les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (la cimétidine), les antidépresseurs (clomipramine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les antipsychotiques (halopéridol) et les inhibiteurs de la COX 2 (célécoxib). La concentration plasmatique du métoprolol est abaissée par la rifampicine et peut être augmentée par l'alcool et l'hydralazine.
- Dans certaines conditions, quand on administre de l'adrénaline à des patients traités par des bêta-bloquants, les bêta-bloquants cardiosélectifs interfèrent beaucoup moins avec le contrôle de la pression sanguine que les bêta-bloquants non cardiosélectifs.
- Le métoprolol peut réduire la clairance d'autres médicaments (p.ex. la lidocaïne).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Le métoprolol ne peut pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne compensent les risques pour le fœtus/nouveau-né. En général, les bêta-bloquants réduisent le flux sanguin placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, la mort intra-utérine, un avortement et un travail (d'accouchement) précoce. Il est dès lors suggéré qu'un contrôle materno-fœtal approprié soit réalisé chez les femmes enceintes traitées avec le métoprolol.
Les β-bloquants peuvent causer des effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né (notamment hypoglycémie, hypotension, bradycardie et troubles respiratoires).

Allaitement
Le métoprolol est excrété dans le lait maternel et il est conseillé de ne pas allaiter lorsque la mère est traitée avec du métoprolol, à moins que les bénéfices pour la mère ne compensent les risques pour le nouveau-né. Bien que la concentration de métoprolol dans le plasma du nouveau-né ayant une capacité métabolique normale soit très faible, une surveillance attentive des nouveau-nés allaités par une patiente traitée avec du métoprolol est nécessaire, afin de détecter les symptômes d'un effet bêtabloquant.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible sur les effets du métoprolol sur la fertilité chez l'Homme. Aux doses thérapeutiques, le métoprolol a un effet sur la spermatogénèse chez le rat mâle. Dans d'autres études de fertilité chez les animaux, cependant, aucun effet n'a été observé sur les taux de fécondation à des doses plus élevées (voir rubrique 5.3).

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

Les bêta-bloquants peuvent exercer un effet négatif sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant des études cliniques ou lors de traitements normaux, habituellement avec le tartrate de métoprolol. En général, aucune relation de cause à effet avec le métoprolol n'a pu être constatée.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : 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).

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très rare : thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquent : prise de poids

Affections psychiatriques
Peu fréquent : dépression, troubles de la concentration, somnolence ou insomnie, cauchemars
Rare : nervosité, anxiété, impuissance/troubles sexuels
Très rare : amnésie/troubles de mémoire, désorientation, hallucinations

Affections du système nerveux
Très fréquent : fatigue
Fréquent : vertiges, maux de tête
Peu fréquent : paresthésie, crampes musculaires

Affections oculaires
Rare : troubles de la vision, yeux secs ou irrités, conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Très rare : tinnitus

Affections cardiaques
Fréquent : bradycardie, palpitations
Peu fréquent : aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque, choc cardiogène chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu*, bloc cardiaque du premier degré, douleur précordiale
Rare : troubles de la conduction dans le cœur, arythmies cardiaques

* Dans une étude menée avec 46 000 patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu, dans laquelle la fréquence du choc cardiogène était de 2,3 % dans le groupe métoprolol, et de 1,9 % dans le groupe placebo, la fréquence est augmentée de 0,4 % versus placebo dans le sous-groupe de patients à « shock risk index » faible.

Le « shock risk index » est basé sur le risque absolu de choc de chaque patient individuel selon l'âge, le sexe, le temps, la classe Killip, la tension artérielle, le rythme cardiaque, un ECG anormal et des antécédents d'hypertension. Le groupe de patients à « shock risk index » faible correspond aux patients dont le métoprolol est indiqué pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu.

Affections vasculaires
Fréquent : troubles posturaux (s'accompagnant de syncope dans des cas très rares), mains et pieds froids
Peu fréquent : œdème
Très rare : gangrène chez des patients souffrant déjà de troubles vasculaires périphériques sévères

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent : dyspnée d'effort
Peu fréquent : bronchospasmes
Rare : rhinite

Affections gastro-intestinales
Fréquent : nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation
Peu fréquent : vomissements
Rare : sécheresse de la bouche
Très rare : troubles gustatifs

Affections hépatobiliaires
Rare : anomalies des tests hépatiques
Très rare : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : rash (sous forme d'urticaire psoriasiforme et lésions cutanées dystrophiques), transpiration accrue
Rare : chute des cheveux
Très rare : réactions de photosensibilité, aggravation du psoriasis

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Très rare : arthralgie

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

Gestion du surdosage
Les soins devront être dispensés dans un service à même d'assurer les mesures d'accompagnement, la surveillance et la supervision appropriées.

Si cela se justifie, du charbon actif peut être administré (uniquement pour Seloken 100 mg, comprimés).

De l'atropine, un stimulant adrénergique ou un stimulateur cardiaque seront utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

Une hypotension, une insuffisance cardiaque aiguë et un état de choc seront traités par une expansion volémique appropriée, l'injection de glucagon (suivie, si nécessaire, d'une perfusion intraveineuse de glucagon), l'administration par voie intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, auxquels on ajoutera des agonistes des récepteurs α_1 en présence d'une vasodilatation. L'administration intraveineuse de Ca^{2+} peut également être envisagée.
Le bronchospasme est habituellement réversible par les bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquants sélectifs, code ATC : C07A B02.

Le métoprolol, principe actif du Seloken, est un bêta-bloquant cardiosélectif, c'est-à-dire qu'il agit sur les récepteurs bêta1-adrénergiques, que l'on retrouve principalement au niveau du cœur, à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires pour influencer les récepteurs bêta2-adrénergiques, principalement localisés au niveau des vaisseaux périphériques et des bronches. Le métoprolol n'a pas d'effet stabilisateur de membrane ni d'activité sympathicomimétique intrinsèque.
Le métoprolol réduit ou inhibe l'effet stimulant des catécholamines sur le cœur. Ceci conduit à une diminution de la fréquence, du débit et de la contractilité cardiaques, ainsi que de la pression sanguine.
Le métoprolol abaisse une tension artérielle trop élevée, aussi bien en position debout que couchée. De même, il réduit l'élévation de pression sanguine qui se produit en cas de stress physique ou mental. Un traitement au métoprolol peut entraîner une augmentation initiale non significative de la résistance périphérique, qui au cours d'un traitement à long terme se normalise rapidement ou même diminue.
On a pu démontrer que l'incidence de la mortalité totale consécutive à des affections cardiovasculaires et coronaires peut être réduite par un traitement antihypertenseur initial par le métoprolol par rapport à un traitement initial par un diurétique. L'effet favorable du métoprolol doit être une conséquence d'un autre mécanisme que la diminution de la pression artérielle, puisque celle-ci est réduite par les deux médicaments dans les mêmes proportions.
En cas d'angine de poitrine, le métoprolol réduit la fréquence, la durée et la sévérité des attaques ischémiques douloureuses ou silencieuses, et il augmente la tolérance à l'effort.
En cas de tachycardie supraventriculaire, de fibrillation auriculaire ou d'extrasystoles ventriculaires, le métoprolol régularise le rythme cardiaque. Son action anti-arythmique repose principalement sur l'inhibition de l'automatisme des cellules pacemaker et sur une prolongation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.
Dans le traitement chronique de l'infarctus du myocarde, les effets thérapeutiques qu'on peut attendre du métoprolol sont les suivants : réduction de la mortalité, de l'incidence de la fibrillation ventriculaire, de la durée de la douleur et du besoin en analgésiques.
On a également mis en évidence une limitation de la zone infarcie et une diminution du nombre d'infarctus tardifs (du 4e au 90e jour).
Après un infarctus du myocarde, des patients à haut risque (antécédents de dysfonctionnement ventriculaire gauche léger à modéré avec insuffisance cardiaque compensée) ont bien supporté le traitement au métoprolol, qui a d'ailleurs réduit la mortalité. Ces résultats suggèrent que les patients souffrant d'une insuffisance ventriculaire gauche puissent bénéficier après infarctus du myocarde d'un traitement au métoprolol à condition qu'ils supportent ce médicament.

Le métoprolol convient également au traitement des troubles cardiaques fonctionnels accompagnés de palpitations, ainsi qu'au traitement prophylactique de la migraine. Il permet aussi d'atténuer certaines manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie.
Le métoprolol interfère moins que les bêta-bloquants non sélectifs avec la libération d'insuline et le métabolisme des hydrates de carbone. Contrairement aux bêta-bloquants non sélectifs, le métoprolol ne masque que partiellement les symptômes de l'hypoglycémie.
Lors d'études à court terme, il a été démontré que le métoprolol pouvait exercer une influence sur les lipides sanguins, se manifestant par une augmentation des triglycérides et une diminution des acides gras libres. On a parfois observé une légère diminution de la fraction HDL. Cette diminution est toutefois moins prononcée qu'avec les bêta-bloquants non cardiosélectifs. Au cours d'une étude à long terme, une réduction des taux de cholestérol a cependant été démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données générales
Par voie orale, le métoprolol est complètement absorbé. En général, on retrouve dans l'urine plus de 95% de la dose administrée, sous forme de métoprolol et de métabolites.
Aux posologies thérapeutiques, les concentrations plasmatiques augmentent en relation linéaire avec la dose. Les pics de concentration plasmatique sont atteints après environ 1,5-2 h avec les comprimés de Seloken.
A la suite d'une métabolisation intensive de premier passage, il n'y a que 50% environ d'une dose orale unique qui atteigne la circulation systémique. Après administration répétée, ce pourcentage peut atteindre environ 70%. La prise de métoprolol avec de la nourriture peut augmenter de 30 à 40% la biodisponibilité systémique d'une dose orale.
Le métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau du foie, principalement par l'isoenzyme CYP2D6 : deux des métabolites ainsi formés sont des agents bêta1-bloquants mais leur activité est beaucoup plus faible que celle du métoprolol et ils ne semblent pas avoir une influence cliniquement significative.
Bien que les profils plasmatiques du métoprolol montrent une large variabilité interindividuelle, ils présentent néanmoins une bonne reproductibilité individuelle.
Dans l'urine, on retrouve en moyenne 5% de la dose sous forme inchangée. Ce pourcentage peut atteindre 30% dans des cas isolés.
La demi-vie d'élimination du métoprolol est d'environ 3-5 h (valeurs extrêmes : 1 et 9 h). La clairance totale est d'environ 1 l/min. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques varie de 5 à 10%. Il n'existe pas de différence significative dans les concentrations plasmatiques du métoprolol en fonction de l'âge.
La biodisponibilité ou l'excrétion du métoprolol ne sont qu'à peine influencées par une atteinte de la fonction rénale. L'excrétion des métabolites est cependant réduite. On a observé une accumulation significative des métabolites chez des patients dont la vitesse de filtration glomérulaire est d'environ 5 ml/min, mais cette accumulation n'influence pas les propriétés bêta-bloquantes du métoprolol.
Une cirrhose du foie peut être la cause d'une augmentation de la biodisponibilité et d'une réduction de la clairance totale du métoprolol. Chez des patients porteurs d'une anastomose portocave, on a trouvé une clairance totale d'environ 0,3 l/min, et des valeurs de la surface sous la courbe jusqu'à six fois plus élevées que chez les personnes en bonne santé.
Données en relation avec Seloken IV, solution pour injection
Après administration intraveineuse, le métoprolol est très rapidement distribué dans l'organisme, avec une demi-vie qui varie entre 5 et 15 minutes. Une heure après une injection intraveineuse de 20 mg, la concentration plasmatique est d'environ 200 nmol/l.
Aux doses comprises entre 5 et 20 mg, il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et la dose administrée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de reproduction non-cliniques n'ont mis en évidence aucun signe de diminution de la fertilité ou d'effet tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Seloken 100 mg, comprimés.
Lactose – povidone – cellulose microcristalline – silice colloïdale - carboxyméthylamylopectine sodique – stéarate de magnésium.
Seloken IV, 1 mg/ml, solution pour injection.
Chlorure de sodium – eau pour préparations injectables ad 5 ml.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Seloken 100 mg, comprimés : 5 ans.
Seloken IV, 1 mg/ml, solution pour injection: 5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés : à conserver à l'abri de l'humidité.
Solution pour injection : à conserver à température ambiante (15°C-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seloken 100 mg, comprimés : plaquettes de 30, 60 et 100 comprimés. Plaquettes U.D. de 100 comprimés (usage hospitalier). Plaquettes de 250 comprimés (exportation).
Seloken IV, 1 mg/ml, solution pour injection : 5 ampoules de 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Seloken 100 mg, comprimés :
BE : BE106154
LU : 2009110616

- 0103557 : 1*30 CPR
- 0953911 : 1*60 CPR
- 0103560 : 1*100 CPR
- 0103574 : 1*250 CPR

Seloken IV, 1 mg/ml, solution pour injection :
BE : BE120906
LU : 2009110615

- 0103607 : 1*5 AMP. 5 ML

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

Date de première autorisation : 10 décembre 1976
Date de dernier renouvellement : 30 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2026

Date d'approbation AFMPS : 07/2026