RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Selozok 25, 23,75 mg, comprimés à libération prolongée
Selozok 100, 95 mg, comprimés à libération prolongée
Selozok 200, 190 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Selozok 25 contient 23,75 mg de succinate de métoprolol, équivalent à 25 mg de tartrate de métoprolol.
Chaque comprimé de Selozok 100 contient 95 mg de succinate de métoprolol, équivalent à 100 mg de tartrate de métoprolol.
Chaque comprimé de Selozok 200 contient 190 mg de succinate de métoprolol, équivalent à 200 mg de tartrate de métoprolol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Les comprimés de Selozok 25 sont blancs à blanc cassé, ovales, avec une taille de 5,5 mm x 10,5 mm. Les comprimés de Selozok 25 peuvent être divisés en doses égales.

Les comprimés de Selozok 100 sont blancs à blanc cassé, ronds, avec un diamètre de 10 mm.
Les comprimés de Selozok 200 sont blancs à blanc cassé, ovales, avec une taille de 8,5 mm x 17 mm.
Les comprimés de Selozok 100 et Selozok 200 sont pourvus d'une barre de cassure qui n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Hypertension artérielle: dans cette indication, on a constaté une réduction du risque de mortalité par maladies cardiovasculaires et coronaires (y compris le syndrome de la mort subite).
- Angine de poitrine: traitement de base.
- Insuffisance cardiaque chronique symptomatique, légère à sévère, en complément à d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque: pour allonger la survie, pour diminuer le nombre d'hospitalisations et pour améliorer la fonction ventriculaire gauche, la classe fonctionnelle selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) et la qualité de vie.

Selozok n'est pas indiqué chez les patients en insuffisance cardiaque instable décompensée, de type IV selon la classification de la NYHA (œdème pulmonaire, hypoperfusion, hypotension ≤ 100 mm Hg) sauf si celle-ci est stabilisée depuis deux semaines à l'aide d'autres traitements (inhibiteurs de l'ECA, diurétiques).

- 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 (traitement symptomatique).
- Coeur hypercinétique (troubles cardiaques fonctionnels avec palpitations d'origine sympathique).
- Traitement prophylactique de la migraine.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans
Traitement de l'hypertension

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les comprimés de Selozok sont destinés à l'administration quotidienne d'une prise unique, de préférence le matin, au moment du repas.
La posologie doit être adaptée à chaque cas, en fonction de la réponse individuelle. 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 maladie ischémique du myocarde.
Les doses suivantes sont généralement recommandées:

Hypertension
Adultes
La dose de départ est de 50 mg ou 100 mg de Selozok, en une seule prise le matin. Si le patient ne répond pas à ce dosage, on peut augmenter la dose jusqu'à 2 comprimés de Selozok 100 (ou 1 comprimé de Selozok 200) toujours en une seule prise et/ou associer Selozok à un diurétique et/ou un vasodilatateur périphérique.
On a mis en évidence qu'un traitement antihypertenseur à long terme avec des doses journalières de 100-200 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.

Population pédiatrique
La dose de départ recommandée pour les enfants de 6 ans et plus souffrant d'hypertension est de 0,5 mg de Selozok par kilogramme (0,48 mg/kg de succinate de métoprolol) une fois par jour. La dose finale administrée en milligrammes devrait être l'approximation la plus proche de la dose calculée en mg/kg. Pour les patients qui ne réagissent pas à 0,5 mg/kg, la dose peut être augmentée à 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg de succinate de métoprolol), tout en n'excédant pas 50 mg (47,5 mg de succinate de métoprolol). Pour les patients qui ne réagissent pas à 1,0 mg/kg, la dose peut être augmentée à une dose journalière maximale de 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg de succinate de métoprolol). Des dosages supérieurs à 200 mg (190 mg de succinate de métoprolol) en une prise par jour n'ont pas été étudiés chez les enfants et les adolescents.
L'efficacité et la sécurité d'emploi chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été étudiées. Selozok n'est par conséquent pas recommandé chez ce groupe de patient.

Angine de poitrine
1 comprimé de Selozok 100 ou 1 comprimé de Selozok 200 en une seule prise le matin. La dose sera augmentée dans les cas graves.
Comme pour tout bêta-bloquant, il faudra avant l'interruption du traitement diminuer progressivement les doses sur une période de 2 semaines (voir aussi rubrique 4.4 *«Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»*). Une interruption brusque du traitement peut conduire à une détérioration de l'état du patient, particulièrement en cas de maladie ischémique du myocarde.

Insuffisance cardiaque chronique
La dose de métoprolol doit être adaptée individuellement à chaque patient dont l'insuffisance cardiaque chronique est stabilisée par un autre traitement de l'insuffisance cardiaque. La dose initiale recommandée est d'un comprimé à 25 mg par jour pendant deux semaines. Chez les patients en classe III-IV selon la NYHA, on conseille de commencer le traitement par un demi comprimé à 25 mg par jour pendant la première semaine.
Il est recommandé de doubler la dose toutes les deux semaines jusqu'à atteindre la dose cible maximale de 200 mg de métoprolol une fois par jour (ou jusqu'à la plus haute dose tolérée). A chaque modification de la posologie, il faudra vérifier que le patient tolère le traitement. En cas d'hypotension, il peut s'avérer nécessaire de réduire les traitements pris simultanément. Une hypotension initiale ne signifie pas nécessairement que la dose ne sera pas tolérée en traitement chronique mais qu'il faut, dans ce cas, maintenir le patient sous une dose plus faible jusqu'à ce que la situation se soit stabilisée.

Troubles du rythme cardiaque
Selon la sévérité des symptômes, 1 comprimé de Selozok 100 ou 1 comprimé de Selozok 200 en une seule prise le matin. La dose peut être augmentée dans les cas graves, si nécessaire.

Traitement d'entretien après infarctus du myocarde
En phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le traitement peut débuter par une administration intraveineuse de métoprolol. Les études qui ont été menées jusqu'à présent ont permis de conclure à l'efficacité du traitement d'entretien au moyen d'un comprimé de Selozok 200 par jour, le matin, pendant au moins 1 an. 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 (traitement symptomatique)
Selon la sévérité des symptômes, 1 comprimé de Selozok 100 ou 1 comprimé de Selozok 200 par jour, le matin. Si nécessaire, on peut aller jusqu'à 4 comprimés de Selozok 100 (ou 2 comprimés de Selozok 200) par jour, le matin.

Coeur hypercinétique
Selon la sévérité des symptômes, 1 comprimé de Selozok 100 ou 1 comprimé de Selozok 200 par jour, le matin.

Traitement prophylactique de la migraine
1 comprimé de Selozok 100 ou 1 comprimé de Selozok 200 par jour, le matin.
L'ergotamine et les analgésiques, utilisés pour le soulagement des crises de migraine, peuvent être utilisés pendant le traitement prophylactique par Selozok.

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.

Mode d'administration
Les comprimés ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés mais doivent être avalés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active et à ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré, bradycardie sinusale prononcée, maladie du nœud sinusal (à moins qu'un stimulateur cardiaque permanent ne soit mis en place), choc cardiogénique, troubles vasculaires périphériques graves.
Les patients en insuffisance cardiaque décompensée, instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension) et les patients traités en continu ou de manière intermittente par des agonistes inotropes des récepteurs bêta.
Sur base de l'expérience clinique actuelle, Selozok n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde lorsque le rythme cardiaque est inférieur 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.
Les maladies bronchospastiques constituent une contre-indication relative, comme pour les autres bêta-bloquants sélectifs.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En règle générale, lorsqu'on traite des patients hypertendus souffrant de maladies pulmonaires obstructives ou de troubles bronchospastiques, il faut administrer un traitement concomitant avec un bêta-2-stimulant. En raison de sa cardiosélectivité, on peut administrer Selozok à ces patients, en prescrivant toutefois la dose la plus faible qui soit encore efficace. Les bronchodilatateurs bêta-2-stimulants conservent leur efficacité sous Selozok, et leur posologie peut, si nécessaire, être adaptée. La prudence reste de rigueur; cependant le risque de voir Selozok interférer avec les récepteurs bêta-2 est moindre qu'avec les bêta-bloquants cardiosélectifs sous forme de comprimés conventionnels. De même, le risque d'interférer avec le métabolisme des hydrates de carbone ou de masquer l'hypoglycémie semble moindre que lors d'un traitement avec des bêta-bloquants cardiosélectifs sous forme de comprimés conventionnels, et beaucoup moindre que lors d'un traitement avec des bêta-bloquants non cardiosélectifs. Ces avantages n'excluent toutefois pas une certaine prudence: chez les diabétiques insulino-dépendants, instaurer le traitement à faible dose (50 mg de Selozok par jour, le matin) et augmenter cette dernière en fonction de l'état du patient.
Selozok ne peut être administré aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque que si celle-ci est contrôlée par la digitale et/ou les diurétiques.
L'augmentation de la contractilité du myocarde produite par la digitalisation n'est pas influencée par Selozok.
Dans de très rares cas, 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 Selozok 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 Selozok est prescrit à un patient souffrant d'un phéochromocytome, un traitement concomitant avec un alpha-bloquant doit être administré.
En présence d'une cirrhose hépatique, la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter.
Chez les patients traités par des bêta-bloquants, un choc anaphylactique prendra une forme plus sévère.
Bien qu'aucun cas de syndrome oculo-mucocutané, de type practolol, n'ait été observé avec le Selozok, 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 brusque d'un traitement par bêta-bloquants est dangereux, particulièrement chez les patients à haut risque, et doit dès lors être évité. Cependant, si l'arrêt du traitement par Selozok s'avère nécessaire, ceci doit, comme pour tout autre bêta-bloquant, se faire graduellement, c.à.d. sur une période d'au moins 2 semaines et sous surveillance médicale. A cet effet, la dose doit être progressivement réduite de moitié à chaque palier jusqu'à atteindre un demi comprimé de Selozok 25. Cette dernière dose doit être administrée pendant au minimum 4 jours avant d'arrêter complètement le traitement. En présence de symptômes, il est conseillé d'arrêter plus lentement le traitement. Un arrêt brusque du traitement risque, surtout en présence de cardiopathie ischémique, d'aggraver subitement le tableau clinique. L'arrêt brusque du traitement par bêta-bloquants peut aggraver l'insuffisance cardiaque chronique et augmenter le risque d'un infarctus du myocarde et d'une mort subite.
En cas d'intervention chirurgicale chez des patients sous Selozok, il faut choisir un anesthésique aux propriétés inotropes négatives aussi faibles que possible. S'il faut, pour des raisons impérieuses, suspendre le traitement par Selozok avant une opération, il faut faire en sorte que le sevrage soit graduel et achevé si possible au moins 48 h avant la narcose.
L'initiation aiguë d'une dose élevée de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée depuis qu'elle a été associée à des cas de bradycardie, d'hypotension et d'accident vasculaire cérébral incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

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

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

Interactions souhaitables

- Hypertension artérielle: diurétiques et/ou vasodilatateurs périphériques.
- Angine de poitrine: dérivés nitrés. La nitroglycérine peut renforcer l'effet antihypertenseur de Selozok.
- Hyperthyroïdie: médication antithyroïdienne spécifique.
- Migraine: ergotamine et analgésiques employés pour le soulagement des crises de migraine.
- En cas d'insuffisance cardiaque: contrôle préalable indispensable par la digitale et/ou les diurétiques. Selozok 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: l'emploi simultané, tout particulièrement par voie intraveineuse, est contre-indiqué car il peut en résulter une hypotension, une bradycardie, voire une asystolie.

Avec le diltiazem, il existe un risque de bradycardie. Les interactions entre Selozok et les autres antagonistes du calcium posent un problème moins important. Il faut essentiellement 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 oraux: leur posologie peut nécessiter un réajustement chez les patients sous bêta-bloquants (voir aussi rubrique 4.4 *«Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»*).
- En cas d'association de Selozok et de clonidine, il faut veiller, lors de l'arrêt du traitement, à interrompre l'administration du Selozok 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'halotane, le trichloréthylène ou le chloroforme: risque de chute tensionnelle, de bradycardie et renforcement de l'effet cardiodépressif. En cas d'intervention chirurgicale, prévenir l'anesthésiste (voir aussi 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 pour l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Les agents d'induction et d'inhibition enzymatique peuvent influencer les concentrations plasmatiques du métoprolol. La concentration plasmatique du métoprolol peut être augmentée par la prise concomitante de substances métabolisées ou inhibées par le CYP2D6, par exemple les anti-arythmiques (ex: amiodarone, flecaïnide, propafénone), les antihistaminiques (ex: dephenhydramine), les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (ex: cimétidine), les antidépresseurs (clomipramine, 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. lidocaine).
- L'administration concomitante de glycosides digitaliques avec des bêta-bloquants peut augmenter la conduction auriculo-ventriculaire et induire la bradycardie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
On n'administrera Selozok pendant la grossesse, l'accouchement et la période d'allaitement que si l'indication en est formelle. Le cas échéant, surveillez chez le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson les effets indésirables des bêta-bloquants (p.ex. ralentissement de la fréquence cardiaque).

Allaitement
En cas d'allaitement, la quantité de métoprolol ingérée avec le lait maternel semble négligeable par rapport à son effet bêta-bloquant, si la mère est traitée avec des doses de métoprolol situées dans la marge thérapeutique normale.

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

Les bêta-bloquants peuvent diminuer la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Selozok (succinate de métoprolol) est bien toléré et ses effets indésirables sont en général légers et réversibles.
Au cours des études cliniques ou au cours des traitements normaux, on a rapporté les effets indésirables ci-dessous, principalement avec du tartrate de métoprolol. Le plus souvent, aucun lien de cause à effet avec le métoprolol n'a pu être constaté.
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) et très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très rare: thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquent: gain pondéral

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

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

Affections oculaires
Rare: troubles de la vision, sécheresse et/ou irritation des yeux, conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Très rare: bourdonnements d'oreille

Affections cardiaques
Fréquent: bradycardie, palpitations
Peu fréquent: aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque, choc cardiogénique chez les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde*, bloc cardiaque du premier degré, douleurs précordiale
Rare: troubles de la conduction cardiaque, troubles du rythme cardiaque

* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46 000 patients présentant un infarctus aigu 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.

Affections vasculaires
Fréquent: troubles orthostatiques (très rarement s'accompagnant de syncope), mains et pieds froids
Peu fréquent: œdème
Très rare: gangrène chez des patients souffrant déjà de troubles vasculaires périphériques graves

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent: dyspnée d'effort
Peu fréquent: bronchospasme
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 de lésions cutanées dystrophiques), transpiration accrue
Rare: perte des cheveux

Très rare: réactions de photosensibilité, aggravation du psoriasis

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
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, un lavage gastrique et/ou du charbon actif peuvent être administrés.

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-bloquant sélectif, code ATC: C07A B02.

Le métoprolol, principe actif de Selozok, est un bêta-bloquant cardiosélectif, c'est-à-dire qu'il agit sur les récepteurs bêta-1-adrénergiques, que l'on retrouve principalement dans le cœur, à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires pour influencer les récepteurs bêta-2-adrénergiques, principalement localisés dans les vaisseaux périphériques et les 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 montrer que l'incidence de la mortalité totale due aux maladies cardiovasculaires et coronaires pouvait être réduite par un traitement antihypertenseur initial par le métoprolol, en comparaison avec un traitement initial par un diurétique. L'effet favorable du métoprolol doit être en relation avec d'autres mécanismes que celui de la réduction de la pression sanguine, puisque cette pression a été contrôlée de façon égale par les deux types de médication.
Dans l'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.
Chez les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque (NYHA II-IV) et une diminution de la fraction d'éjection (≤ 0,40), on a montré que le métoprolol améliore la survie et qu'il diminue le nombre d'hospitalisations consécutives à une aggravation de l'insuffisance cardiaque. En outre, un traitement par le métoprolol augmente la fraction d'éjection, diminue les volumes ventriculaires gauches télésystolique et télédiastolique et améliore la classe fonctionnelle NYHA de même que la qualité de vie.
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 instauré après 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, du nombre d'infarctus tardifs (du 4e au 90e jour), de la durée de la douleur et du besoin en analgésiques.
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 β-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.
Les comprimés à libération prolongée de Selozok sont constitués par un système à unités multiples, contenant plusieurs centaines de microgranules de succinate de métoprolol. Chaque microgranule est enrobé d'une membrane polymérique qui contrôle la vitesse de libération de la substance active à partir du comprimé. Les comprimés se désintègrent rapidement après ingestion. Les microgranules se dispersent alors dans le tractus gastro-intestinal et libèrent le métoprolol de façon continue pendant 20 h environ. Ceci permet d'obtenir une concentration plasmatique uniforme du métoprolol et un profil d'efficacité régulier (blocage des récepteurs bêta-1) pendant la période de 24 h s'étendant entre deux prises. La vitesse de libération du métoprolol est indépendante des facteurs physiologiques tels que le pH et le péristaltisme.
L'effacement des pics de concentration plasmatique, que l'on obtient avec cette forme galénique, améliore la cardiosélectivité clinique du métoprolol, lorsqu'on la compare avec celle des bêta-1-bloquants administrés sous forme de comprimés conventionnels. Les risques d'effets indésirables liés à ces pics, tels que bradycardie et fatigue des jambes, sont également minimisés.

Dans une étude de 4 semaines comprenant 144 patients pédiatriques souffrant principalement d'hypertension essentielle (âgés de 6 à 16 ans), il est apparu que Selozok diminuait la pression artérielle systolique de 5,2 mmHg avec des doses de 0,2 mg/kg (p=0,145), de 7,7 mmHg avec 1,0 mg/kg (p=0,027) et de 6,3 mmHg avec 2,0 mg/kg (p=0,049) avec un maximum de 200 mg/jour comparé à 1,9 mmHg pour le placebo. Pour la pression artérielle diastolique, cette réduction était de 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) et 2,1 mmHg, respectivement. Aucune différence apparente au niveau de la diminution de pression artérielle sur base de l'âge, du stade de Tanner ou de la race n'a été observée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 ses métabolites.
A la suite d'une métabolisation intensive de premier passage, il n'y a que 50% environ d'une dose unique qui atteigne la circulation systémique. Avec Selozok, la biodisponibilité est réduite d'environ 20-30% par rapport à un comprimé de métoprolol conventionnel mais l'efficacité clinique n'est pas affectée par cette réduction puisque la surface sous la courbe d'efficacité est la même qu'avec les comprimés conventionnels. La demi-vie d'élimination du métoprolol est d'environ 3-5 h.
Les caractéristiques de libération prolongée du Selozok, avec l'absorption continue sur une période de 20 h qui en résulte, permettent d'obtenir une concentration plasmatique du métoprolol uniforme et efficace pendant 24 h avec une seule administration quotidienne.
Le métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau hépatique, principalement par l'isoenzyme CYP2D6: deux des métabolites ainsi formés sont des agents bêta-1-bloquants mais leur activité est beaucoup plus faible que celle du métoprolol et ils ne semblent pas avoir une influence cliniquement significative.
Dans l'urine, on retrouve en moyenne 5% de la dose sous forme inchangée. La clairance totale du métoprolol est d'environ 1 l/min. et le taux de liaison aux protéines plasmatiques varie de 5 à 10%.
Le profil pharmacocinétique du métoprolol chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans souffrant d'hypertension est comparable avec le profil pharmacocinétique déjà décrit précédemment chez les adultes. La clairance apparente du métoprolol après administration orale (CL/F) augmentait de manière linéaire avec le poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données particulières.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicium
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Cellulose microcristalline
Stearylfumarate de sodium
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E 171)
Paraffine

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

Plaquettes en PVC/PVDC avec une feuille d'aluminium comme enveloppe.
Plaquettes en PVC avec une feuille d'aluminium comme enveloppe.

Selozok 25: 28 et 56 comprimés sécables à libération prolongée; conditionnements en doses unitaires de 28 et 56 comprimés sécables à libération prolongée.
Selozok 100: 28 et 56 comprimés à libération prolongée; conditionnements en doses unitaires de 28 comprimés à libération prolongée.
Selozok 200: 28 et 56 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:
Selozok 25: BE260285 (plaquettes en PVC)
BE260294 (plaquettes en PVC/PVDC)
Selozok 100: BE229381 (plaquettes en PVC)
BE139833 (plaquettes en PVC/PVDC)
Selozok 200: BE229424 (plaquettes en PVC)
BE139824 (plaquettes en PVC/PVDC)

LU:
Selozok-25: 2005080008

- 0404971 : 1*28 cpr.
- 0404984 : 1*56 cpr.
- 0404998 : 1*28 cpr. U.D.
- 0405009 : 1*56 cpr. U.D.

Selozok-95: 1994122980

- 0152193 : 1*28 cpr.
- 0183057 : 1*28 cpr. U.D.
- 0656951 : 1*56 cpr.

Selozok-190: 1994122981

- 0135726 : 1*28 cpr.
- 0656964 : 1*28 cpr. U.D.
- 0656978 : 1*56 cpr.

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

Date de première autorisation:
Selozok 25: 23/ février 2004
Selozok 100 et Selozok 200: 30 décembre 1987
Date de dernier renouvellement: 21 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024