

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 juin 2018

### *Métoprolol (tartrate)*

#### SELOKEN 100 mg, comprimé sécable

B/30, (CIP : 34009 371 503 0 9)

B/90, (CIP : 34009 371 505 3 8)

#### SELOKEN LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

B/30, (CIP : 34009 372 252 1 2)

B/90, (CIP : 34009 372 254 4 1)

Laboratoire ASTRA ZENECA

Code ATC	<b>C07AB02 (Bêtabloquant sélectif)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« - Hypertension artérielle          - Prophylaxie des crises d'angor d'effort  <u>SELOKEN® 100mg seulement :</u>          - Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité)          - Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires)          - Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque  <u>SELOKEN® LP 200 mg seulement :</u>          - Traitement de fond de la migraine »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures nationales) : SELOKEN 100 mg : 26/02/1979, SELOKEN LP 200 mg : 21/12/1981 Rectificatifs : 19/10/2016 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 C                    Système cardiovasculaire C07                Bêtabloquants C07A              Bêtabloquants C07AB            Bêtabloquants sélectifs C07AB02        Métoprolol

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 novembre 2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités SELOKEN restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

#### SELOKEN 100 mg seulement :

- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité)
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires)
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque

#### SELOKEN LP 200 mg seulement :

- Traitement de fond de la migraine »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : elles concernent principalement les rubriques « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Grossesse », « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines », « Effets indésirables », « Surdosage »

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité SELOKEN 100 mg est estimé à 146 376 et le nombre de prescriptions de la spécialité SELOKEN 200 mg LP est estimé à 114 395.

SELOKEN 100 mg a été majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (31% des prescriptions), l'infarctus (10% des prescriptions). SELOKEN 200 mg LP B/30 a été majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (45% des prescriptions), la tachycardie (9% des prescriptions). SELOKEN 200 mg LP B/90 a été majoritairement prescrit dans l'hypertension essentielle (59% des prescriptions), la migraine (9% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle, l'angor, l'infarctus du myocarde, les troubles du rythme, et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte :

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 novembre 2012, la place de SELOKEN dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle<sup>1,2,3</sup>, a été modifiée : « les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral » ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. En prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention chez les patients ayant une autre pathologie cardio-vasculaire (post-IDM, insuffisance cardiaque).

---

<sup>1</sup> HAS - Société Française d'Hypertension Artérielle - 2016. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, rapport d'élaboration

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_rapport\\_elaboration\\_hta\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf).

<sup>2</sup> HAS - Société Française d'Hypertension Artérielle - 2016. Algorithme de prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, hors grossesse [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/algorithme\\_hta\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/algorithme_hta_mel.pdf)

<sup>3</sup> HAS - Société Française d'Hypertension Artérielle - 2016. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, fiche mémo

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_hta\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf)

La place de SELOKEN dans la prophylaxie de l'angor d'effort n'a pas été modifiée<sup>4</sup> : les bêtabloquants sont des traitements de première intention, sauf en cas d'angor vasospastique où ils doivent être évités.

La place de SELOKEN 100 mg dans l'infarctus du myocarde n'a pas été modifiée.

La place de SELOKEN 100 mg dans la fibrillation atriale n'a pas été modifiée<sup>5,6</sup> ; dans le traitement des troubles du rythme ventriculaire graves<sup>7</sup>, à l'exception de certaines maladies cardiaques particulières (canalopathies), les antiarythmiques sont le plus souvent utilisés comme traitement adjuvant. Ces médicaments interagissent avec de nombreux médicaments d'usage courant. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient.

La place de SELOKEN 200 mg dans le traitement de fond de la migraine n'a pas été modifiée<sup>8</sup>.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 novembre 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ SELOKEN 100 mg et LP 200 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg et LP 200 mg reste important dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.**

#### 5.1.2 Prophylaxie des crises d'angor d'effort

- ▮ L'angor chronique stable constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ SELOKEN 100 mg et LP 200 mg sont des traitements à visée symptomatique et préventive des crises angineuses.
- ▮ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités constituent des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg et LP 200 mg reste important dans la prophylaxie des crises d'angor d'effort.**

---

<sup>4</sup> HAS - GUIDE DU PARCOURS DE SOINS - Maladie coronarienne stable ; Septembre 2016

<sup>5</sup> ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37:2893–2962.

<sup>6</sup> HAS - ACTES ET PRESTATIONS – AFFECTION DE LONGUE DURÉE - Fibrillation auriculaire - Juillet 2015.

<sup>7</sup> HAS - ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE - Troubles du rythme ventriculaire graves - Février 2016 ;

<sup>8</sup> Lanteri-Minet M. *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Revue neurologique. 2013 ;1 : 14-29

### 5.1.3 Traitement au long cours après infarctus du myocarde (SELOKEN 100 mg uniquement)

- ▮ Le post-infarctus du myocarde est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité /effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ SELOKEN 100 mg est un traitement de deuxième intention utilisés en relais de la forme injectable. Chez les patients en post-infarctus, cette spécialité s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg reste important dans le traitement au long cours après infarctus du myocarde.**

### 5.1.4 Traitements de certains troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire (SELOKEN 100 mg uniquement)

- ▮ Les troubles du rythme peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ SELOKEN 100 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament adjuvant ou peut être utilisé en première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg reste important dans le traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires).**

### 5.1.5 Manifestations fonctionnelles cardiaques: éréthisme cardiaque (SELOKEN 100 mg uniquement)

- ▮ L'éréthisme cardiaque sur un cœur sain ne présente pas de caractère de gravité. Il se manifeste par des accélérations excessives du rythme cardiaque survenant pour des efforts ou des émotions peu importantes mais peut devenir gênant et nécessiter un traitement.
- ▮ Dans ce contexte, SELOKEN 100 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité peut être utilisée en première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 100 mg reste important dans le traitement des manifestations fonctionnelles cardiaques: éréthisme cardiaque.**

### 5.1.6 Traitement de fond de la migraine (SELOKEN LP 200 mg uniquement)

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ SELOKEN 200 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELOKEN 200 mg reste important dans le traitement de fond de la migraine.

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

Tableau comparatif RCP SELOKEN 100 mg : seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

Rectificatif d'AMM du 19/10/2016 : Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015; Rectificatif d'AMM du 04/05/2016 : changement adresse

Résumé des caractéristiques du produit lors du dernier renouvellement HAS.Version du 13-02-2012	Modification de RCP intervenues depuis le dernier renouvellement jusqu'à la version du 19/10/2016	Commentaires
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>		
Comprimé sécable.	Comprimé sécable, blanc à blanc cassé, rond avec un diamètre de 10 mm, présentant une barre de cassure et gravé A/ME sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux parties égales.	Alignement avec les derniers CDS/CPIL en vigueur (Mars 2009) + alignement CDS/CPIL 2013 et 2014
<b>4.3. Contre-indications</b>		
<p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,</li> <li>- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,</li> <li>- choc cardiogénique,</li> <li>- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,</li> <li>- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),</li> <li>- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),</li> <li>- bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute),</li> <li>- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères,</li> <li>- phéochromocytome non traité,</li> <li>- hypotension,</li> <li>- hypersensibilité au métoprolol,</li> <li>- antécédent de réaction anaphylactique,</li> <li>- association à la floctafénine, sultopride (voir rubrique 4.5).</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement.</p>	<p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,</li> <li>- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,</li> <li>- choc cardiogénique,</li> <li>- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,</li> <li>- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),</li> <li>- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),</li> <li>- bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute),</li> <li>- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères,</li> <li>- phéochromocytome non traité,</li> <li>- hypotension,</li> <li>- hypersensibilité au métoprolol,</li> <li>- antécédent de réaction anaphylactique,</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement.</p>	Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015
<b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>		

<p><b>Mises en garde</b></p> <p>Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le <b>bépridil</b>, le diltiazem et le vérapamil (voir rubrique 4.5).</p> <p><b>Précautions d'emploi</b> [.....]</p> <p><b>Réactions allergiques</b></p> <p>Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec 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.</p> <p><b>Anesthésie générale</b></p> <p>Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.</p> <p>Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.</p> <p>Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.</li> <li>• En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.</li> <li>• Le risque anaphylactique devra être pris en compte.</li> </ul> <p>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 <b>cérébral</b> incluant la mise en jeu du pronostic vital chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire a été observée dans des essais thérapeutiques.</p> <p>[.....]</p>	<p><b>Mises en garde</b></p> <p>Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le diltiazem, le <b>fin golimod</b> et le vérapamil (voir rubrique 4.5) <b>et au cours de l'allaitement.</b></p> <p><b>Précautions d'emploi</b> [.....]</p> <p><b>Réactions allergiques</b></p> <p>Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec la floctafénine 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.</p> <p><b>Anesthésie générale</b></p> <p>Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.</p> <p>Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.</p> <p>Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.</li> <li>• En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.</li> <li>• Le risque anaphylactique devra être pris en compte.</li> </ul> <p>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.</p> <p>[.....]</p>	<p>Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015</p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>		

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, ~~des digitaliques~~, des anticholinestérasiques, ~~de la méfloquine~~, de la pilocarpine.

#### Associations contre-indiquées :

##### **+ Floctafénine**

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

##### **+ Sultopride**

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

#### Associations déconseillées :

##### **+ Bépridil**

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillances cardiaques.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

##### **+ Diltiazem et vérapamil**

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

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

##### **+ Amiodarone**

Troubles ~~de la contractilité~~, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

##### **+ Anesthésiques volatils halogénés**

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique 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.

#### 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.

#### Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

##### **+ DILTIAZEM, VERAPAMIL**

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

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

##### **+ 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 adrénérique.

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

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

##### **+ AMIODARONE**

Troubles de l'automatisme et de la conduction suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

##### **+ ANESTHESIQUES VOLATILS HALOGENES**

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques).

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

##### **+ ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE I (SAUF LIDOCAINE)**

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

##### **+ ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX**

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Alignement avec le  
Thésaurus version  
mars 2012 +  
Alignement  
CDS/CPIL 2013 et  
2014 et mise à jour  
template 7.3 +  
Thésaurus 2015

Alignement avec le

<p><del>+ Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol,</del></p>	<p>Surveillance clinique.</p> <p><b>+ CINACALCET</b> Augmentation des concentrations plasmatique 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.</p> <p><b>+ DARIFENACINE</b> Augmentation des concentrations plasmatique de 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.</p> <p><b>+ DULOXÉTINE</b> 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 par la duloxétine.</p> <p><b>+ FLUOXÉTINE, PAROXÉTINE</b> 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.</p> <p><b>+ INSULINE, GLINIDES, GLIPTINES, SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS</b> Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le patient malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'auto-surveillance sanguine.</p> <p><b>+ LIDOCAÏNE</b> Avec la lidocaïne 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 lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.</p> <p><b>+ PROPAFENONE</b> Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p><b>+ SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</b></p>	<p>Thésaurus version mars 2012</p>
--	--	------------------------------------

~~halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, luméfántrine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV)~~

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Propafénone**

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Baclofène**

~~Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.~~

~~Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.~~

**+ Insuline, sulfamides hypoglycémiant**

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

Prévenir le ~~malade~~ et renforcer, surtout au début du traitement, l'auto-surveillance sanguine.

**+ Antihypertenseurs centraux (clonidine, apraclonidine, ~~alphaméthildopa, guanfacine, moxomidine, rilménidine~~)**

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Surveillance clinique.

**+ Topiques gastro-intestinaux, antiacide et charbon**

Diminution de l'absorption digestive du métoprolol.

Prendre les topiques ~~gastro-intestinaux~~ à distance ~~du bêta-bloquant~~ (plus de 2 heures si possible).

**+ Lidocaïne (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 lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

**+ Paroxétine**

Risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine.

Surveillance clinique accrue : si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.

**Associations à prendre en compte :**

**+ AINS**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX, ANTIACIDE ET CHARBON**

Diminution de l'absorption digestive du métoprolol.

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

**Associations à prendre en compte :**

**+ AINS**

<p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b> Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p><b>+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques</b> Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).</p> <p><b>+ Méfloquine</b> Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).</p> <p><b>+ Dipyridamole (voie IV)</b> Majoration de l'effet antihypertenseur.</p> <p><b>+ Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine,)</b> Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majorée.</p> <p><b>+ Antihypertenseurs alphabloquants</b> Majoration de l'effet antihypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.</p> <p><b>+ Phénobarbital (et par extrapolation, primidone)</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).</p> <p><b>+ Amifostine</b> Majoration de l'effet antihypertenseur.</p> <p><b>+ Rifampicine</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).</p>	<p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone les AINS pyrazolés)).</p> <p><b>+ ALPHABLOQUANTS A VISEE UROLOGIQUE</b> Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majorée.</p> <p><b>+ ANTIHYPERTENSEURS ALPHABLOQUANTS</b> Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.</p> <p><b>+ AUTRES BRADYCARDISANTS</b> Risque de bradycardie excessive (addition des effets).</p> <p><b>+ DERIVES NITRES ET APPARENTES</b> Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p><b>+ DIHYDROPYRIDINES</b> Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p><b>+ DIPYRIDAMOLE</b> Avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.</p> <p><b>+ MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE</b> Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique</p> <p><b>+ PHENOBARBITAL (ET PAR EXTRAPOLATION, PRIMIDONE)</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).</p> <p><b>+ RIFAMPICINE</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).</p>	<p>Alignement avec le Thésaurus version mars 2012</p>
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p>		

<p><b>Grossesse</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>[            ]</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>[            ]</p>	<p><b>Grossesse</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>[            ]</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>[            ]</p>	<p>Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015)</p>						
<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>								
<p>Sans objet</p>	<p>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.</p>	<p>Prise en compte des conclusions du PSUR 2012</p>						
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p>								
<p>Les fréquences des effets indésirables sont classées de la façon suivante :</p> <p><b>Très fréquents</b> (<math>\geq 10\%</math>)  <b>Fréquents</b> (<math>\geq 1\% - \leq 10\%</math>)  <b>Peu fréquents</b> (<math>\geq 0,1\% - \leq 1\%</math>)  <b>Rares</b> (<math>\geq 0,01\% - 0,1\%</math>)  <b>Très rares</b> (<math>&lt; 0,01\%</math>)</p> <p><b>Troubles généraux</b>  Très fréquents : asthénie.</p> <p><b>Affections du système nerveux central</b>  Fréquents : vertiges, céphalées  Rares : paresthésies.</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques</b>  Rares : crampes musculaires.  Très rares : arthralgies.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b>  Fréquents : nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation.  Peu fréquents : vomissements.</p>	<p><b>Résumé du profil de tolérance</b></p> <p>Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de SELOKEN 100 mg, comprimé sécable sont : asthénie, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.</p> <p><b>Tableau des effets indésirables</b></p> <p>Les effets indésirables observés après l'administration de SELOKEN 100 mg, comprimé sécable dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.</p> <p>Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), 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.</p> <table border="1" data-bbox="958 1321 1682 1417"> <tr> <th colspan="2"><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></th> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Asthénie</td> </tr> <tr> <th colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></th> </tr> </table>	<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Très fréquent	Asthénie	<b>Affections du système nerveux</b>		<p>Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015</p>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>								
Très fréquent	Asthénie							
<b>Affections du système nerveux</b>								

<p>Rares : sécheresse buccale. Très rares : troubles du goût, fibrose rétropéritonéale.</p> <p><b>Affections hépatobiliaires</b> Rares : élévation des enzymes hépatiques. Très rares : hépatites.</p> <p><b>Affections cardiaques</b> Fréquents : bradycardies, sévères le cas échéant, hypotension orthostatique, palpitations. Peu fréquents : insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, douleurs précordiales. Rares : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant (voir rubriques 4.3 et 4.4), arythmies cardiaques.</p> <p><b>Affections vasculaires</b> Fréquents : froidur des extrémités. Rare : syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente existante Très rares : gangrène chez des patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères accidents vasculaires cérébraux (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b>Affections psychiatriques</b> Peu fréquents : dépression, somnolence, insomnie, cauchemars. Rares : nervosité, anxiété. Très rares : confusion, hallucinations.</p> <p><b>Affections des organes génitaux</b> Rares : impuissance. Très rares : maladie de la Peyronie.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Peu fréquents : réactions cutanées incluant des éruptions maculo-papuleuses et vésiculaires, urticaires, prurits, eczéma, psoriasis, lichénoides, hypersudation. Rare : alopecie. Très rares : exacerbation d'un psoriasis, réactions de photosensibilité, (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Affections respiratoires</b> Fréquents : dyspnée d'effort. Peu fréquents : bronchospasme (voir rubrique 4.4). Rares : rhinite.</p>	Fréquent	Vertige, céphalée
	Rare	Paresthésie
	<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
	Rare	Crampe musculaire
	Très rare	Arthralgie
	<b>Affections gastro-intestinales</b>	
	Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Vomissement
	Rare	Bouche sèche
	Très rare	Dysgueusie, fibrose rétropéritonéale
	<b>Affections hépatobiliaires</b>	
	Rare	Enzyme hépatique augmentée
	Très rare	Hépatite
	<b>Affections cardiaques</b>	
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	
<b>Affections vasculaires</b>		
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)	
<b>Affections psychiatriques</b>		
Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence,	

<p><b>Affections oculaires</b> Rares : troubles visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite.</p> <p><b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Très rares : acouphènes.</p> <p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Peu fréquents : hypoglycémie (voir rubrique 4.4), prise de poids.</p> <p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très rares : thrombocytopénie.</p> <p><b>Affections du système immunitaire</b> On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.</p>	Rare	insomnie, cauchemar
	Très rare	Nervosité, anxiété Amnésie / atteinte de la mémoire, confusion, hallucination
	<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
	Rare	Impuissance
	Très rare	Maladie de la peyronie
	<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	
	Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculo-papuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichénoïde, hyperhidrose
	Rare	Alopécie
	Très rare	Exacerbation d'un psoriasis (voir rubrique 4.4), réaction de photosensibilité
	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
	Fréquents	Dyspnée d'effort
	Peu fréquent	Bronchospasme (voir rubrique 4.4)
	Rare	Rhinite
	<b>Affections oculaires</b>	
	Rare	Défauts visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
	<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
	Très rare	Acouphènes
	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
	Peu fréquent	Hypoglycémie, poids augmenté (voir rubrique 4.4)
	<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très rare	Thrombocytopénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement	
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome	

	<p>lupique et cédant à l'arrêt du traitement</p> <p>* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % dans le groupe Metoprolol et de 1,9 % dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>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: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p>	<p>Alignement avec les derniers CDS/CPIL en vigueur (Mars 2009)</p>
<p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Les symptômes de surdosage peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.</p> <p>Le traitement général doit inclure :</p> <p>Une étroite surveillance, un traitement dans un service de soins intensifs, l'utilisation de lavages gastriques, charbon actif et d'un laxatif pour empêcher l'absorption de tout médicament encore présent dans le tube digestif, le recours à du plasma ou à des substituts de plasma pour traiter l'hypotension et le choc.</p> <p>En cas de bradycardie excessive, on aura recours à 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse et/ou un stimulateur cardiaque. Si nécessaire, on peut ensuite avoir recours à une injection en bolus de 10 mg de glucagon par voie intraveineuse.</p> <p>Si nécessaire, cette injection de glucagon peut être répétée ou suivie d'une perfusion intraveineuse de glucagon de 1-10 mg/heure en fonction de la réponse. S'il n'y a pas de réponse au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, un stimulant des récepteurs bêta adrénergiques tel que la dobutamine 2,5 à 10 microgrammes / kg / minute en perfusion intraveineuse peut être administré.</p> <p>La dobutamine, en raison de ses effets inotropes positifs peut également être utilisée pour traiter l'hypotension et l'insuffisance cardiaque aiguë. Il est probable que les doses ci-dessus soient insuffisantes pour inverser les effets cardiaques dus au blocage des récepteurs bêta adrénergiques en cas de surdosage important. La dose de dobutamine devra donc être augmentée si nécessaire pour atteindre la réponse attendue en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>L'administration d'ions calcium peut aussi être envisagée. Le bronchospasme est habituellement réversible par les bronchodilatateurs.</p>	<p><b>Symptômes</b></p> <p>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.</p> <p><b>Conduite à tenir</b></p> <p>Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.</p> <p>Si nécessaire, un lavage gastrique et / ou du charbon actif peuvent être administrés.</p> <p>De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.</p> <p>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 <math>\alpha_1</math> si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de <math>Ca^{2+}</math> peut également être considérée.</p> <p>Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.</p>	<p>Alignement CDS/CPIL 2013 et 2014 et mise à jour template 7.3 + Thésaurus 2015)</p>

<b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>		
BETA-BLOQUANTS, SELECTIFS (C : système cardio-vasculaire) Code ATC : C07AB02 Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,</li> <li>• un effet anti-arythmique,</li> <li>• l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).</li> </ul> Le métoprolol diminue le risque de récurrence d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite.	<b>BETA-BLOQUANTS, SELECTIFS</b> (C : système cardio-vasculaire) <b>Code ATC : C07AB02</b> Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,</li> <li>• un effet anti-arythmique,</li> <li>• l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).</li> </ul>	
<b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b>		
30 ou 60 comprimés en flacon (verre brun). 28, 30, 60, 84, 90, 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).	30 ou 60 comprimés en flacon (verre brun). 28, 30, 60, 84, 90, 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Alignement avec les derniers CDS/CPIL en vigueur (Mars 2009)
<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>		
<b>ASTRAZENECA</b> 1, PLACE RENAULT 92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX	<b>ASTRAZENECA</b> <b>TOUR CARPE DIEM</b> <b>31 PLACE DES COROLLES</b> <b>92400 COURBEVOIE</b>	Changement d'adresse suite au rectific du 19/10/2016

#### Tableau comparatif RCP SELOKEN 200 mg

Seuls les paragraphes modifiés et ayant une modification différence de celles du RCP de SELOKEN 100 mg figurent dans ce tableau.

Pour les autres modifications, cf le tableau comparatif ci-dessus.

17/12/2014 : Rectificatifs : CDS 2012, 2013 & 2014 ; 04/03/2014 : Suppression de la présentation flacon verre brun ; 30/07/2014 : Modification de la durée de conservation ; Changement d'adresse suite au rectific du 19/10/2016

Résumé des caractéristiques du produit Version du 13-02-2012	Modification de RCP intervenues jusqu'au renouvellement du DT ( ??/06/2017)	Commentaires
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>		
Comprimé à libération prolongée.	Comprimé à libération prolongée, blanc à blanc cassé, ovale, 7 mm x 13 mm, présentant une barre de cassure sur les deux faces et gravé A/MD sur une face. La barre de cassure est présente uniquement pour casser le comprimé afin de faciliter la déglutition, et ne divise pas le comprimé en deux doses parties égales.	17/12/2014 : Rectificatifs : CDS 2012, 2013 & 2014
<b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>		
Les comprimés seront avalés pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol. [ ]	Les comprimés seront avalés pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol. Les comprimés ne doivent être ni écrasés ni croqués. [ ]	17/12/2014 : Rectificatifs : CDS 2012, 2013 & 2014
<b>4.3. Contre-indications</b>		
Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans formes sévères,	Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,	17/12/2014 : Rectificatifs : CDS

<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,</li> <li>- choc cardiogénique,</li> <li>- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,</li> <li>- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),</li> <li>- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),</li> <li>- bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute),</li> <li>- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans formes sévères,</li> <li>- phéochromocytome non traité,</li> <li>- hypotension,</li> <li>- hypersensibilité au métoprolol,</li> <li>- antécédent de réaction anaphylactique,</li> <li>- association à la floctafénine, sultopride (voir rubrique 4.5).</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,</li> <li>- choc cardiogénique,</li> <li>- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,</li> <li>- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),</li> <li>- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),</li> <li>- bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute),</li> <li>- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères,</li> <li>- phéochromocytome non traité,</li> <li>- hypotension,</li> <li>- hypersensibilité au métoprolol,</li> <li>- antécédent de réaction anaphylactique,</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement</p>	<p>2012, 2013 &amp; 2014</p>
<p><b>6.3. Durée de conservation</b></p>		
<p>5 ans.</p>	<p>5-3 ans.</p>	<p>30/07/2014 :</p>
<p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p>		
<p><del>30 comprimés en flacon (verre brun).</del> 28, 30, 84, 90, 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).</p>	<p>28, 30, 84, 90, 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>04/03/2014 :</p>
<p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p>		
<p><del>3400932874040 : 30 comprimés en flacon (verre brun)</del> 3400933176549 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225212 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225380 : 84 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225441 : 90 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225502 : 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)</p>	<p>3400933176549 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225212 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225380 : 84 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225441 : 90 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 3400937225502 : 91 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)</p>	<p>04/03/2014 : Suppression de la présentation flacon verre brun</p>