

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VASOCARD LP 200 mg Comprimé sécable LP B/60

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de métoprolol.....200 mg
Pour 1 comprimé

Excipient à effet notoire : Sans objet

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable LP

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle;
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort;
- Infarctus du myocarde en phase aiguë: relais du métoprolol injectable;
- Traitement de fond de la migraine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie usuelle est de 200 mg par jour, administrés en 1 prise (1 comprimé à 200 mg le matin) ou 2 prises, ½ comprimé matin et soir.

Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort :

1 comprimé LP à 200 mg le matin, seul ou associé. La posologie pourra être augmentée en fonction de la réponse tensionnelle ou clinique.

Infarctus du myocarde en phase aiguë :

Relais du métoprolol IV. Chez les patients ayant bien toléré la dose IV préalablement administrée, la posologie est de 50 mg per os toutes les 6 heures pendant 48 heures (cf forme conventionnelle dosée à 100 mg). Le traitement d'entretien est poursuivi à la dose de 200 mg par jour en 2 prises ou bien 1 comprimé LP à 200 mg le matin.

Chez les patients n'ayant pas bien toléré la dose IV, le traitement oral sera initié prudemment à la dose de 100 mg par jour.

Traitement de fond de la migraine :

La dose usuelle est de 1 comprimé LP à 200 mg par jour ; chez certains patients, ½ comprimé peut suffire.

Mode d'administration

Les comprimés seront avalés pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol.

4.3. Contre-indications

Absolues :

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères.
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés non appareillés.
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie).
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 batt/min).

- Phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension.
- Hypersensibilité au métoprolol.
- Antécédent de réaction anaphylactique.
- Floctafénine, sultopride : cf Interactions.

Relatives :

- Amiodarone, bépridil, diltiazem et vérapamil (cf Interactions).
- Au cours de l'allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

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.

Précautions d'emploi :

- Arrêt du traitement : Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :
Les bêtabloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.
En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.
- Insuffisance cardiaque : Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à très faibles doses, progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.
- Bradycardie : Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.
- Bloc auriculoventriculaire du premier degré : Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.
- Angor de Prinzmetal : Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.
- Troubles circulatoires périphériques : Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.
- Phéochromocytome : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.
- Sujet âgé : Le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.
- Insuffisant hépatique :
En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

Cirrhose : La biodisponibilité du métoprolol peut augmenter par diminution de la clairance.

- Sujet diabétique : Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.
- Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, l'indication mérite d'être pesée.
- Réactions allergiques : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf Interactions) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

• Anesthésie générale :

Les bêtabloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêtabloquant 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 bêtabloquant. 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.

Dans certains cas, le traitement par bêtabloquants ne peut être interrompu :

- 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 bêtabloquants.
- 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.
- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose : Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des antiarythmiques de classe I a (quinidiniques, disopyramide), des bêtabloquants, de l'amiodarone et du sotalol pour les antiarythmiques de classe III, du diltiazem et du vérapamil pour les antiarythmiques de la classe IV et enfin des digitaliques, de la clonidine, de la guanfacine, de la méfloquine et des anticholinestérasiques indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Contre-indiquées :

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

- Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).
- Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). 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.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anesthésiques volatils halogénés : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.) En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.
- Anticholinestérasiques : ambénonium, donépézil, galantamine, néostigmine, pyridostigmine, rivastigmine, tacrine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
- Antihypertenseurs centraux (clonidine, alphas-méthyl-dopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine) : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Insuline, sulfamides hypoglycémisants : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.
- 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.
- Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : antiarythmiques de classe I a (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Paroxétine : augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol par inhibition de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de son activité et de ses effets indésirables. Surveillance clinique accrue ; si besoin adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.
- Propafénone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive du métoprolol. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance du bêtabloquant (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).
- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.
- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.

- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Dipyridamole (voie IV) : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Méfloquine : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
- Phénobarbital, rifampicine (inducteurs enzymatiques) : diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (accélération de son métabolisme hépatique).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais, le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait (cf Pharmacocinétique).

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

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

<Sans objet.>

4.8. Effets indésirables

Au plan clinique :

Le plus fréquemment rapportés :

- Asthénie.
- Refroidissement des extrémités.
- Bradycardie, sévère le cas échéant.
- Troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements ; douleurs abdominales pour le comprimé à 100 mg).
- Insomnie, cauchemars.
- Impuissance.

Beaucoup plus rarement :

- Ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant.
- Insuffisance cardiaque.
- Chute tensionnelle.

- Bronchospasme.
- Hypoglycémie.
- Syndrome de Raynaud.
- Aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Diverses manifestations cutanées, y compris éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Sécheresse ou irritation oculaire.

Exceptionnellement :

- Fibrose rétropéritonéale.
- Maladie de La Peyronie.

Au plan biologique :

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.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage avec GYNO-PEVARYL, ovule les événements indésirables attendus sont similaires aux effets indésirables listés dans la rubrique « Effets indésirables ».

En cas d'ingestion accidentelle, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent apparaître. Il faut procéder à un traitement symptomatique, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Bêtabloquants sélectifs (code ATC : C07AB02).

Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

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

Le métoprolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12^e heure.

Le métoprolol diminue le risque de récurrence d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Administré par voie orale, le métoprolol est rapidement absorbé ; la biodisponibilité est comprise entre 40 et 50 % et augmente avec la prise alimentaire. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 1 à 2 heures environ. La formulation à libération prolongée des comprimés (ou durules) permet d'écarter le pic des concentrations plasmatiques et de les maintenir plus longtemps en plateau.

Métabolisme :

Environ 10 % du métoprolol est transformé au niveau hépatique en un métabolite, l'alpha-hydroxy-métoprolol. Celui-ci est 10 fois moins actif que la molécule mère.

Distribution :

Le volume de distribution est de 5,5 l/kg.

Le métoprolol passe la barrière hémato-encéphalique.

- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
- Demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est comprise entre 2,5 et 5 heures.

Élimination :

Le métoprolol est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites (95 %).

Populations à risque :

- Insuffisance rénale : elle ne nécessite pas d'ajustement posologique.
- Insuffisance hépatique : il peut être nécessaire de réduire la posologie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Sujet âgé : les faibles variations cinétiques n'imposent pas d'ajustement posologique.
- Grossesse : le métoprolol passe dans le placenta. Le rapport moyen des concentrations sang du cordon/sang maternel de métoprolol est égal à 1.
- Allaitement : le métoprolol est excrété dans le lait maternel ; le rapport moyen des concentrations lait maternel/sang maternel est de 3,7.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet.>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Béhenate de glycérol, calcium hydrogen phosphate dihydraté, huile de coton hydrogénée, povidone K25, silice colloïdale anhydre, sodium stéaryl fumarate.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

6.3. Durée de conservation

36 mois

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:

PVC/PVDC/PE - Aluminium

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013722

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

31/08/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/09/2017

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (Liste I)