

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metoprolol EG 95 mg comprimés à libération prolongée

Metoprolol EG 190 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Metoprolol EG 95 mg comprimés à libération prolongée:

Chaque comprimé à libération prolongée contient 95 mg de succinate de métoprolol (Ph.Eur.), équivalent à 100 mg de tartrate de métoprolol.

Metoprolol EG 190 mg comprimés à libération prolongée:

Chaque comprimé à libération prolongée contient 190 mg de succinate de métoprolol (Ph.Eur.), équivalent à 200 mg de tartrate de métoprolol.

Excipients à effet notable:

Chaque comprimé à libération prolongée contient au maximum 7,36 mg de saccharose.

Chaque comprimé à libération prolongée contient au maximum 14,72 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Metoprolol EG 95 mg comprimés à libération prolongée:

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, oblongs, biconvexes, portant des barres de cassure des deux côtés. La longueur du comprimé est entre 15,0 et 15,4 mm et la largeur entre 7,0 et 7,4 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Metoprolol EG 190 mg comprimés à libération prolongée:

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, oblongs, biconvexes, portant des barres de cassure des deux côtés. La longueur du comprimé est entre 19,0 et 19,4 mm et la largeur entre 9,0 et 9,4 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes:

Metoprolol EG est indiqué chez les adultes pour le traitement des affections suivantes:

- Hypertension
- Angor
- Arythmies tachycardiques, en particulier tachycardie supraventriculaire
- Thérapie d'entretien après un infarctus du myocarde
- Syndrome cardiaque hyperkinétique
- Prophylaxie de la migraine
- Insuffisance cardiaque chronique stable légère à modérée s'accompagnant d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq 40\%$) — en plus de la thérapie standard habituelle par IECA et diurétiques, et si nécessaire, glycosides cardiaques (pour plus de détails, voir

rubrique 5.1).

Enfants et adolescents:

Metoprolol EG est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans dans le traitement suivant:

- Hypertension.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être ajustée selon les directives suivantes:

Insuffisance cardiaque chronique stable légère à modérée s'accompagnant d'une altération de la fonction ventriculaire gauche

La posologie de succinate de métoprolol doit être ajustée de manière individuelle chez les patients ayant une insuffisance cardiaque stable symptomatique et recevant une autre thérapie luttant contre l'insuffisance cardiaque. Pour les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III, la dose initiale recommandée est de 11,88 mg de succinate de métoprolol une fois par jour durant la première semaine. La dose peut être augmentée à 23,75 mg de succinate de métoprolol par jour durant la seconde semaine de thérapie.

Pour les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, la dose initiale recommandée est de 23,75 mg de succinate de métoprolol une fois par jour durant les deux premières semaines. Il est recommandé de doubler la dose après les deux premières semaines. La dose sera doublée toutes les deux semaines jusqu'à une dose de 190 mg de succinate de métoprolol par jour ou jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée par le patient.

Pour la thérapie à long terme, il faut tenter d'atteindre une dose quotidienne de 190 mg de succinate de métoprolol ou la dose maximale tolérée par le patient. Le médecin traitant doit être expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique stable. Après chaque augmentation de la dose, l'état du patient sera étroitement surveillé. En cas de chute de la tension sanguine, une réduction des doses des médicaments concomitantes peut s'avérer nécessaire. Une chute de la tension sanguine ne constitue pas forcément un obstacle à une thérapie à long terme par métoprolol, mais la dose doit être réduite jusqu'à ce que l'état du patient soit stable.

Hypertension

47,5 mg de succinate de métoprolol une fois par jour chez les patients ayant une hypertension légère à modérée. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 95-190 mg par jour ou une autre substance antihypertensive peut être ajoutée à la thérapie.

Angor

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour. Si nécessaire, un autre médicament pour le traitement de la cardiopathie ischémique peut être ajouté.

Arythmies tachycardiques

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour.

Thérapie d'entretien après un infarctus du myocarde

95 à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour.

Syndrome cardiaque hyperkinétique

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour.

Prophylaxie de la migraine

95 à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour. En général, l'administration de 95 mg de succinate de métoprolol une fois par jour est suffisante. En fonction de la réponse individuelle, la dose peut varier au sein de l'intervalle susmentionné.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Altération de la fonction hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, p. ex. lorsqu'on traite des patients ayant une anastomose porto-cave, il faut envisager une réduction de la dose (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Les données disponibles sont insuffisantes chez les patients de plus de 80 ans. Il est donc nécessaire d'être particulièrement prudent lorsqu'on augmente la dose chez ces patients.

Population pédiatrique

La posologie initiale recommandée chez les patients de 6 ans et plus souffrant d'hypertension est de 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. Chez les patients qui ne réagissent pas à 0,48 mg/kg, la dose peut être augmentée à 0,95 mg/kg de succinate de métoprolol, tout en n'excédant pas 47,5 mg de succinate de métoprolol. Chez les patients qui ne réagissent pas à 0,95 mg/kg, la dose peut être augmentée à une dose journalière maximale de 1,9 mg/kg de succinate de métoprolol. Les doses supérieures à 190 mg de succinate de métoprolol une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

La sécurité et l'efficacité chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été étudiées. Metoprolol EG n'est par conséquent pas recommandé dans cette tranche d'âge.

Ajustement de la dose ou interruption du traitement

Tout arrêt du traitement ou ajustement de la dose doit se faire uniquement sur l'avis du médecin. La durée du traitement est déterminée par le médecin traitant.

S'il faut interrompre ou arrêter le traitement par métoprolol (en particulier chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique ou un infarctus du myocarde), il faut toujours le faire de manière lente et progressive, sur une période de minimum deux semaines, en réduisant successivement la dose de moitié jusqu'à l'obtention de la dose la plus faible, soit un demi-comprimé de 23,75 mg de succinate de métoprolol. La dernière dose doit être prise pendant au moins quatre jours avant d'arrêter le produit. Si des symptômes se développent, le processus doit être ralenti. Toute interruption brutale du traitement peut donner lieu à une détérioration de l'insuffisance cardiaque du patient, s'accompagnant d'un risque accru de décès brutal de cause cardiaque, de cardiopathie ischémique avec exacerbation de l'angor, d'infarctus du myocarde ou de récurrence de l'hypertension.

Mode d'administration

Par voie orale.

Metoprolol EG doit être pris une fois par jour, de préférence lors du petit-déjeuner. Les comprimés doivent être avalés entiers ou divisés mais ne doivent être ni mâchés, ni écrasés. Il faut prendre les comprimés avec de l'eau (au moins un ½ verre).

4.3 Contre-indications

Le métoprolol est contre-indiqué en cas de:

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bêtabloquants ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Bloc AV du 2^{ème} ou 3^{ème} degré
- Bloc sino-auriculaire de degré élevé
- Insuffisance cardiaque non traitée (œdème pulmonaire, réduction du flux sanguin ou hypotension) et traitement continu ou intermittent augmentant la contractilité du muscle cardiaque (effet agoniste sur les récepteurs bêta).
- Bradycardie sinusale manifeste et cliniquement significative (fréquence cardiaque < 50 battements/min.).
- Maladie du sinus

- Choc cardiogénique
- Troubles sévères de la circulation artérielle périphérique
- Hypotension (tension systolique < 90 mmHg)
- Phéochromocytome non traité
- Acidose métabolique
- Forme sévère d'asthme bronchique ou broncho-pneumopathie chronique obstructive
- Utilisation concomitante d'IMAO (à l'exception des IMAO-B).

Le métoprolol ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une suspicion d'infarctus aigu du myocarde ou une fréquence cardiaque < 45 battements/min., un intervalle PQ > 0,24 secondes ou une tension sanguine systolique < 100 mmHg.

Le métoprolol ne doit pas être utilisé non plus chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et des valeurs de tension sanguine systoliques répétées de moins de 100 mmHg (nouvelle examination nécessaire avant le début du traitement)

L'utilisation intraveineuse concomitante d'antagonistes calciques de type vérapamil et diltiazem ou d'autres antiarythmiques (tels que le disopyramide) est contre-indiquée (exception: médecine de soins intensifs).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les bêtabloquants doivent s'utiliser avec prudence chez les patients asthmatiques. Si un patient asthmatique utilise un bêta-2-agoniste (sous forme de comprimés ou par inhalation), lorsqu'on débute le traitement par métoprolol, la dose du bêta-2-agoniste doit être réévaluée et augmentée, si nécessaire. Néanmoins, en raison des taux plasmatiques constants l'effet du métoprolol comprimés à libération prolongée sur les récepteurs bêta-2 est plus faible que les formulations conventionnelles de comprimés de bêta-1-bloquants sélectifs.

Le métoprolol peut influencer le traitement antidiabétique contrôlé et masquer les symptômes d'hypoglycémie. Le risque d'impact sur le métabolisme du glucose ou de masquage des symptômes d'hypoglycémie est plus faible avec les comprimés à libération prolongée de métoprolol qu'avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêta-1-bloquants sélectifs, et est nettement plus faible qu'avec les bêtabloquants non sélectifs.

Occasionnellement, les troubles de la conduction AV peuvent s'aggraver durant le traitement par métoprolol (possibilité de bloc auriculo-ventriculaire).

Chez les patients atteints d'un angor de Prinzmetal, les agents bêta-1 sélectifs doivent s'utiliser avec prudence.

En raison de son effet antihypertenseur, le métoprolol peut renforcer les symptômes des troubles vasculaires périphériques.

Si l'on prescrit du métoprolol à des patients atteints de phéochromocytome, il faut utiliser un alphabloquant avant et pendant la thérapie par métoprolol.

Le traitement par métoprolol peut masquer les symptômes d'hyperthyroïdie.

Avant une opération chirurgicale, l'anesthésiste doit être informé que le patient prend un bêtabloquant. Il est déconseillé d'interrompre la prise du bêtabloquant pendant la durée de l'intervention.

Le traitement par bêtabloquants ne peut pas être arrêté brutalement. S'il faut arrêter le traitement, il faut le faire de préférence de manière progressive, sur une période de minimum deux semaines en réduisant la dose de moitié jusqu'à l'obtention de la dose la plus faible, soit un demi-comprimé à libération prolongée de 23,75 mg de succinate de métoprolol. La dernière posologie doit être utilisée pendant au moins quatre jours avant d'arrêter totalement le traitement. Si le patient développe un symptôme

quelconque, il faut réduire la dose plus lentement. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquants peut donner lieu à une aggravation de l'insuffisance cardiaque et peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde et de décès soudain de cause cardiaque.

Le métoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions allergiques. La thérapie par adrénaline ne fournit pas toujours l'effet thérapeutique souhaité chez les individus traités par bêtabloquants (voir également rubrique 4.5).

Les bêtabloquants peuvent aggraver un psoriasis ou causer son développement.

Actuellement, on ne dispose d'aucune recommandation adéquate concernant l'utilisation de succinate de métoprolol chez les patients atteints à la fois d'insuffisance cardiaque et d'une des affections suivantes:

- Insuffisance cardiaque instable (NYHA de classe IV)
- Infarctus aigu du myocarde ou angor instable dans les 28 jours précédents
- Altération de la fonction rénale
- Altération de la fonction hépatique
- Patients âgés de plus de 80 ans
- Patients âgés de moins de 40 ans
- Pathologies valvulaires hémodynamiquement significatives
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive
- Pendant ou après une chirurgie cardiaque électorale, dans les 4 mois précédant le début du traitement par succinate de métoprolol

Metoprolol EG contient du saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem), antiarythmiques

Lorsque le métoprolol est utilisé en concomitance avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem ou avec des antiarythmiques, le patient doit être étroitement surveillé pour la détection éventuelle d'effets inotropes et chronotropes négatifs, car une hypotension, une bradycardie ou d'autres arythmies cardiaques peuvent se développer. Les antagonistes calciques de type vérapamil ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse chez les patients recevant des bêtabloquants.

Antiarythmiques de classe I: Les antiarythmiques de classe I et les bêtabloquants ont un effet inotrope négatif additif qui peut induire des effets indésirables hémodynamiques sévères chez les patients présentant une réduction de la fonction ventriculaire gauche. L'association de ces substances doit être évitée chez les patients ayant une maladie sinusale et des troubles de la conduction AV du 2^{ème} et 3^{ème} degré. L'interaction a été observée en particulier avec le disopyramide.

AINS

L'utilisation concomitante d'indométacine ou d'un autre inhibiteur de la prostaglandine synthétase peut réduire l'effet hypotenseur des bêtabloquants.

Adrénaline

Dans certaines circonstances, si l'on administre de l'adrénaline à des patients prenant des bêtabloquants, les bêtabloquants cardiosélectifs ont un effet considérablement plus faible sur le contrôle de la tension sanguine que les bêtabloquants non sélectifs.

Chez les patients utilisant des bêtabloquants, l'effet de l'adrénaline dans le traitement des réactions anaphylactiques peut être altéré (voir aussi rubrique 4.4).

Anesthésiques

Chez les patients traités par bêtabloquants, les anesthésiques d'inhalation augmentent les effets cardiodépresseurs.

Si le traitement par métoprolol ne peut pas être arrêté avant une opération sous anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé du traitement par métoprolol.

Inhibiteurs des monoamine oxydase

Les IMAO (sauf les IMAO-B) ne peuvent pas être administrés simultanément avec le métoprolol (voir rubrique 4.3). Si un patient reçoit des substances bloquant les ganglions sympathiques en association avec d'autres bêtabloquants (p. ex. gouttes ophtalmiques) ou des IMAO-B, l'état clinique du patient doit être étroitement surveillé.

Clonidine

Si un traitement concomitant par clonidine doit être interrompu, le traitement par bêtabloquant doit être arrêté quelques jours avant l'arrêt de la prise de clonidine.

Médicaments cardiovasculaires (antihypertenseurs)

Le métoprolol peut renforcer l'effet des médicaments hypotenseurs utilisés simultanément.

Glycosides cardiaques

L'administration concomitante de métoprolol et de glycosides cardiaques peut conduire à une réduction marquée de la fréquence cardiaque ou à un ralentissement de la conduction cardiaque.

Sympathomimétiques

L'utilisation concomitante de métoprolol et de noradrénaline, adrénaline ou autres sympathomimétiques peut induire une élévation marquée de la tension sanguine. L'utilisation concomitante de métoprolol et de réserpine, alpha-méthyl dopa, clonidine et guanfacine peut causer une réduction marquée de la fréquence cardiaque et un ralentissement de la conduction cardiaque.

Autres bêtabloquants

Une observation médicale étroite est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par d'autres bêtabloquants (p. ex. gouttes ophtalmiques à base de timolol).

Traitement par antidiabétiques

Le succinate de métoprolol peut réduire les symptômes d'hypoglycémie, en particulier la tachycardie. Les bêtabloquants peuvent inhiber la libération d'insuline chez les patients ayant un diabète de type 2. La glycémie doit être régulièrement contrôlée et le traitement hypoglycémiant (insuline et antidiabétiques oraux) ajustée si nécessaire.

Interactions pharmacocinétiques

Substrats du CYP2D6

Le métoprolol est un substrat du CYP2D6, une isoenzyme du cytochrome P 450.

Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent influencer les concentrations plasmatiques de métoprolol. La rifampicine abaisse la concentration plasmatique de métoprolol. La cimétidine, l'alcool et l'hydralazine peuvent augmenter la concentration plasmatique de métoprolol. Le métoprolol est métabolisé, principalement mais pas exclusivement, par le cytochrome enzymatique hépatique CYP2D6 (voir également rubrique 5.2). Les substances exerçant un effet inhibiteur sur le CYP2D6, comme p. ex. les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la paroxétine, la fluoxétine et la sertraline, ainsi que la diphenhydramine, l'hydroxychloroquine, le célécoxib, la terbinafine, les neuroleptiques (p. ex. chlorpromazine, triflupromazine, chlorprothixène), les antihistaminiques et éventuellement la propafénone, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de métoprolol.

Un effet inhibiteur sur le CYP2D6 a également été rapporté pour l'amiodarone et la quinidine (antiarythmiques).

Le métoprolol peut réduire l'élimination d'autres médicaments (p. ex. du lidocaïne).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Etant donné qu'aucune étude bien contrôlée n'a été réalisée concernant l'utilisation de métoprolol chez la femme enceinte, le métoprolol ne peut être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices pour la mère contrebalancent les risques encourus par l'embryon/le fœtus.

Les bêtabloquants induisent une réduction de la perfusion placentaire et peuvent causer le décès du fœtus et une naissance prématurée. Après une administration prolongée à des femmes enceintes présentant une hypertension légère à modérée, un retard de croissance intra-utérine a été observé. On a rapporté que les bêtabloquants causent un accouchement prolongé et une bradycardie chez le fœtus et le nouveau-né. On a également rapporté une hypoglycémie, une hypotension, une augmentation de la bilirubinémie et une inhibition de la réponse à l'anoxie chez le nouveau-né. Le métoprolol doit être arrêté 4872 heures avant la date calculée de l'accouchement. Si cela s'avère impossible, le nouveau-né doit être surveillé pendant 4872 heures suivant l'accouchement pour la détection éventuelle de signes et de symptômes d'un effet bêtabloquant (p. ex. complications cardiaques et pulmonaires).

Chez l'animal, les bêtabloquants n'ont présenté aucun potentiel tératogène mais ont montré une réduction du flux sanguin dans le cordon ombilical, un retard de croissance, une réduction de l'ossification et une augmentation de l'incidence des décès fœtaux et post-natals.

Allaitement

Dans le lait maternel, les concentrations de métoprolol sont environ trois fois plus élevées que celles trouvées dans le plasma de la mère. Même si le risque d'effets indésirables semble faible chez l'enfant allaité après l'administration de doses thérapeutiques de substance active (sauf chez les métaboliseurs lents), le bébé allaité doit être surveillé pour la détection éventuelle de signes d'un effet bêtabloquant.

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

Le métoprolol n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, les patients doivent être conscients que des vertiges et une fatigue peuvent survenir pendant le traitement par métoprolol. Cette remarque s'applique particulièrement en cas d'association à l'alcool ou lorsque la dose de métoprolol a augmenté.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des réactions indésirables est basée sur les fréquences suivantes:

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100, < 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Très rare	(< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Très rare: Thrombocytopénie, leucopénie

Affections endocriniennes

Rare: Aggravation d'un diabète latent

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: Prise de poids

Affections psychiatriques

Peu fréquent: Dépression, troubles de la concentration, somnolence ou insomnie, cauchemars
Rare: Nervosité, anxiété
Très rare: Mauvaise mémoire ou altération de la mémoire, confusion, hallucinations, modifications de la personnalité (p. ex. changements de l'humeur)

Affections du système nerveux

Fréquent: Vertiges, céphalées
Peu fréquent: Paresthésies

Affections oculaires

Rare: Troubles visuels, sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare: Acouphènes, troubles de l'audition

Affections cardiaques

Fréquent: Bradycardie, troubles de l'équilibre (très rarement associés à une syncope), palpitations
Peu fréquent: Aggravation transitoire des symptômes d'insuffisance cardiaque, bloc AV du 1^{er} degré, douleurs précordiales
Rare: Troubles cardiaques fonctionnels, arythmies, troubles de la conduction

Affections vasculaires

Très fréquent: Chute marquée de la tension sanguine et hypotension orthostatique, s'accompagnant très rarement d'une syncope
Fréquent: Mains et pieds froids
Très rare: Nécrose chez les patients ayant des troubles sévères de la circulation périphérique avant le traitement, aggravation d'une claudication intermittente ou d'un syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Dyspnée à l'effort
Peu fréquent: Bronchospasmes
Rare: Rhinite

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation
Peu fréquent: Vomissements
Rare: Sécheresse buccale
Très rare: Troubles du goût

Affections hépatobiliaires

Rare: Anomalies des tests de fonction hépatique (augmentation des transaminases)
Très rare: Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Éruption (urticairienne psoriasiforme et lésions dystrophiques de la peau), augmentation de la transpiration.
Rare: Alopécie
Très rare: Photosensibilité, aggravation d'un psoriasis, première apparition d'un psoriasis, altérations cutanées psoriasiformes

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: Crampes musculaires
Très rare: Arthralgies, faiblesse musculaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare: Impuissance et autres troubles sexuels, induration plastique du pénis (maladie de La

Peyronie)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: Fatigue

Peu fréquent: Œdème

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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage en métoprolol peut causer une hypotension sévère, une bradycardie sinusale, un bloc AV, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, un arrêt cardiaque, des bronchospasmes, une perte de connaissance (même un coma), des nausées, des vomissements et une cyanose. L'utilisation concomitante d'alcool, d'agents antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques peut aggraver ces symptômes.

Les premiers signes de surdosage surviennent dans les 20 minutes à 2 heures suivant la prise du produit.

Traitement

Administration de charbon actif et, si nécessaire, lavage gastrique, en cas d'administration récente du médicament. En cas d'hypotension ou de bradycardie sévère, ou de risque d'insuffisance cardiaque, il faut administrer au patient un bêta-1-agoniste (p. ex. prénaltérol ou dobutamine) par voie intraveineuse à intervalles de 25 minutes ou sous forme d'une perfusion continue jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Si l'on ne dispose d'aucun bêta-1 agoniste, on peut également utiliser la dopamine. Du sulfate d'atropine (0,5 à 2,0 mg par voie intraveineuse) peut aussi être administré pour obtenir un blocage du nerf vague. Si l'on n'obtient pas l'effet souhaité, on peut utiliser un autre agent sympathomimétique, p. ex. l'adrénaline ou la noradrénaline.

On peut également administrer au patient 110 mg de glucagon. Un traitement par pacemaker peut être nécessaire. Afin de prévenir la survenue de bronchospasmes, le patient peut recevoir un bêta-2-agoniste par voie intraveineuse.

Remarque:

Les posologies nécessaires au traitement d'un surdosage sont beaucoup plus élevées que les doses thérapeutiques habituelles car le bêtabloquant a bloqué les récepteurs bêta.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents bêtabloquants, sélectifs.

Code ATC: C07AB02

Le métoprolol est un bêta-1-bloquant sélectif, c.-à-d. qu'il bloque les récepteurs bêta-1 au niveau du cœur, à des doses significativement plus faibles que celles requises pour le blocage des récepteurs bêta-

2.

Le métoprolol n'exerce qu'un effet stabilisateur de membrane non significatif et n'exerce aucun effet agoniste.

Le métoprolol réduit ou bloque l'effet stimulant des catécholamines (des substances libérées en particulier en cas de stress physique ou mental) sur le cœur. Le métoprolol réduit la tachycardie, freine l'augmentation du débit cardiaque et de la contractilité cardiaque généralement produite par l'augmentation aiguë des catécholamines, et abaisse la tension sanguine. Les concentrations plasmatiques et l'efficacité (effet bêta-1-bloquant) des comprimés à libération prolongée de métoprolol sont plus stables sur une période de 24 heures que celles des formulations conventionnelles de comprimés de bêta-1-bloquants sélectifs.

Etant donné que les concentrations plasmatiques sont stables, la sélectivité clinique bêta-1 est meilleure que celle obtenue avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêta-1-bloquants sélectifs. De plus, le risque d'effets indésirables liés aux pics de concentration (p. ex. bradycardie et faiblesse au niveau des membres) est minime. Si nécessaire, on peut administrer simultanément le métoprolol avec un bêta-2 agoniste chez les patients ayant des symptômes de pneumopathie obstructive.

Effet en cas d'insuffisance cardiaque:

Au cours de l'étude MERIT-HF (3 991 patients ayant une insuffisance cardiaque chronique de classes NYHA III/IV et une fraction d'éjection ≤ 40 %) le métoprolol a été associé à une thérapie standard de l'insuffisance cardiaque, c.-à-d. un diurétique, un IECA ou de l'hydralazine, si le patient ne tolérait pas les IECA, un dérivé nitré à longue durée d'action ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et, si nécessaire, un glycoside cardiaque. En plus d'autres résultats, l'étude a révélé une réduction de la mortalité globale de 34 % par rapport au placebo [$p = 0,0062$ (valeur corrigée); $p = 0,00009$ (valeur nominale)]. 145 patients du groupe métoprolol sont décédés (taux de mortalité 7,2 % par année-patient durant la période de suivi) contre 217 (11,0 %) dans le groupe placebo, avec un risque relatif de 0,66 [IC à 95 % 0,530,81].

Lors d'une étude chinoise incluant 45 852 patients ayant un infarctus aigu du myocarde (étude COMMIT), l'incidence du choc cardiogénique était significativement plus élevée (5,0 %) avec la thérapie par métoprolol qu'avec le placebo (3,9 %). Cet effet était particulièrement évident pour les groupes de patients suivants:

Fréquence relative du choc cardiogénique au sein des groupes particuliers de patients de l'étude COMMIT:

Caractéristiques du patient	Groupe de thérapie	
	Métoprolol	Placebo
Âge ≥ 70 ans	8,4 %	6,1 %
Tension sanguine < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Fréquence cardiaque ≥ 110 /min	14,4 %	11,0 %
Classe Killip III	15,6 %	9,9 %

Population pédiatrique

Lors d'une étude de 4 semaines chez 144 patients pédiatriques (âgés de 6 à 16 ans) souffrant principalement d'hypertension essentielle, il a été démontré que le métoprolol diminuait la pression artérielle systolique de 5,2 mmHg pour une dose de 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), de 7,7 mmHg pour une dose de 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) et de 6,3 mmHg pour une dose de 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 en termes de réduction tensionnelle n'a été observée en fonction de l'âge, du stade de Tanner ou de la race.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration orale, le métoprolol est complètement absorbé. En raison d'un important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité après l'administration d'une dose orale unique est d'environ 50 %. La biodisponibilité des comprimés à libération prolongée est environ 2030 % plus faible qu'avec les comprimés traditionnels. Néanmoins, cela n'exerce aucun effet cliniquement significatif car les valeurs de l'ASC (administration répétée) sont les mêmes qu'avec les comprimés traditionnels. Seule une faible fraction du métoprolol, environ 510 %, se lie aux protéines plasmatiques.

Chaque comprimé à libération prolongée contient un nombre important de granules à libération contrôlée. Chaque granule est recouvert d'un film polymérique qui contrôle la vitesse de libération du métoprolol.

Le comprimé à libération prolongée se désintègre rapidement et les granules se dispersent dans le tractus gastro-intestinal où le métoprolol est libéré de manière continue, sur une période de 20 heures. La demi-vie d'élimination du métoprolol est d'en moyenne 3,5 heures (voir « Métabolisme et élimination »). Après l'administration d'une dose quotidienne, la concentration plasmatique maximale de métoprolol atteinte est d'environ deux fois plus élevée que le niveau plasmatique minimal.

Métabolisme et élimination

Le métoprolol est métabolisé par oxydation dans le foie. Les trois métabolites principaux connus n'ont montré aucun effet bêtabloquant cliniquement significatif.

Le métoprolol est métabolisé, principalement mais pas exclusivement, par le cytochrome enzymatique hépatique CYP2D6. En raison du polymorphisme du gène CYP2D6, les vitesses de métabolisme varient de manière individuelle, les métaboliseurs lents (environ 78 %) présentant des concentrations plasmatiques plus élevées et une élimination plus lente que les métaboliseurs rapides. En revanche, les concentrations plasmatiques restent stables et reproductibles chez le patient individuel.

Plus de 95 % d'une dose orale s'éliminent par voie urinaire. Environ 5 %, et dans des cas isolés, jusqu'à 30 % de la dose s'éliminent sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est d'en moyenne 3,5 heures (intervalle: 19 heures). La clairance totale est de 1 l/min.

Chez les personnes âgées, la pharmacocinétique du métoprolol ne diffère pas de manière significative par rapport à celle des populations plus jeunes. La biodisponibilité systémique et l'élimination du métoprolol sont normales chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'élimination des métabolites est néanmoins plus lente. Chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 5 ml/min, on a observé une accumulation significative des métabolites. Cependant, cela n'induit aucune augmentation de l'effet bêtabloquant du métoprolol.

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter et la clairance totale peut diminuer. Néanmoins, l'augmentation de la biodisponibilité n'est cliniquement significative que chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou une anastomose porto-cave. Chez les patients ayant une anastomose porto-cave, la clairance totale est d'environ 0,3 l/min et les valeurs de l'ASC sont environ six fois plus élevées que chez les individus sains.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du métoprolol chez les patients hypertendus pédiatriques, âgés de 6 à 17 ans est similaire au profil pharmacocinétique 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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme les autres β -bloquants, le métoprolol induisait une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et réduction du poids corporel) et embryonnaire/fœtale (incidence accrue des

résorptions, diminution du poids de naissance des descendants, retard du développement physique) en cas d'administration de doses élevées, mais il n'était pas tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Saccharose
Macrogol 6000
Polyacrylate dispersion 30 %
Talc
Povidone K
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium (Ph. Eur.)
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Talc
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacon en PEHD: Utiliser dans les 6 mois qui suivent l'ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette OPA/aluminium/PVC/aluminium

Emballages contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés à libération prolongée.

Emballages calendriers contenant 14, 28 et 98 comprimés à libération prolongée.

Flacons en PEHD munis de capuchons à dévisser en PP

Emballages contenant 30, 60, 100, 250 et 500 comprimés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

EG (Eurogenerics) SA – Esplanade Heysel B22 – B-1020 Bruxelles

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

Metoprolol EG 95 mg comprimés à libération prolongée: BE537635 (plaquette)

Metoprolol EG 95 mg comprimés à libération prolongée: BE537644 (flacon)

Metoprolol EG 190 mg comprimés à libération prolongée: BE537653 (plaquette)

Metoprolol EG 190 mg comprimés à libération prolongée: BE537662 (flacon)

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

Date de première autorisation: 03/01/2019.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2023.

Date de mise à jour du texte: 01/2019.