

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metoprolol Retard Teva 95 mg comprimés à libération prolongée
Metoprolol Retard Teva 190 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Metoprolol Retard Teva 95 mg comprimés à libération prolongée :
Un comprimé à libération prolongée contient 95 mg de succinate de métoprolol (Ph. Eur.), équivalent à 100 mg de tartrate de métoprolol.
Excipients à effet notoire: Un comprimé à libération prolongée contient du D-glucose et maximum 7,36 mg de sucrose.

Metoprolol Retard Teva 190 mg comprimés à libération prolongée :
Un comprimé à libération prolongée contient 190 mg de succinate de métoprolol (Ph. Eur.), équivalent à 200 mg de tartrate de métoprolol.
Excipients à effet notoire: Un comprimé à libération prolongée contient du D-glucose et maximum 14,72 mg de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.
Comprimé blanc, oblong, biconvexe, avec une barre de cassure des deux côtés.

Metoprolol Retard Teva 95 mg comprimés à libération prolongée :
d'environ 15 x 7 mm (longueur x largeur)

Metoprolol Retard Teva 190 mg comprimés à libération prolongée :
d'environ 19 x 9 mm (longueur x largeur)

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Insuffisance cardiaque chronique stable légère à modérée s'accompagnant d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ≤ 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).

Indications thérapeutiques supplémentaires pour Metoprolol Retard Teva 95 mg/- 190 mg comprimés à libération prolongée :

- Hypertension

- Angor
- Arythmies tachycardiques, en particulier tachycardie supraventriculaire
- Thérapie d'entretien après un infarctus du myocarde
- Syndrome cardiaque hyperkinétique
- Prophylaxie de la migraine.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Metoprolol Retard Teva doit se prendre une fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner. Avaler les comprimés entiers ou divisés, mais ne pas les mâcher ni les écraser. Prendre les comprimés avec de l'eau (au moins ½ verre).

Ajuster la posologie selon les directives suivantes :

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

Ajuster de manière individuelle la posologie de succinate de métoprolol 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.

Chez 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 est 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 se doit d'être expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stable symptomatique. Après chaque augmentation de la dose, surveiller étroitement l'état du patient. En cas de chute de la tension artérielle, une réduction de la dose des médicaments concomitantes peut s'avérer nécessaire. Une chute de la tension artérielle 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.

Indications thérapeutiques supplémentaires pour Metoprolol Retard Teva 95 mg/- 190 mg comprimés à libération prolongée :

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 de succinate de métoprolol par jour, ou un autre antihypertenseur peut être ajouté au schéma thérapeutique.

Angor

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

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 d'une dose de 95 mg de succinate de métoprolol une fois par jour s'avère suffisante. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut varier au sein de l'intervalle mentionné ci-dessus.

Insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Insuffisance hépatique
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, p. ex. en cas de traitement de patients ayant une anastomose porto-cave, envisager une réduction de la dose (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées
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 hypertendus âgés de 6 ans et plus est de 0,48 mg/kg de succinate de métoprolol une fois par jour. La dose finale administrée en milligrammes doit être la plus proche possible de la dose calculée en mg/kg. Chez les patients ne répondant pas à la posologie de 0,48mg/kg, la dose peut être augmentée à 0,95 mg/kg de succinate de métoprolol, sans dépasser 47,5 mg de succinate de métoprolol. Chez les patients ne répondant pas à la posologie de 0,95 mg/kg, la dose peut être augmentée à une dose quotidienne 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. L'efficacité et la sécurité d'utilisation n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans. L'utilisation de Metoprolol Retard Teva est donc déconseillée dans ce groupe d'âge.

Ajustement de la dose ou interruption du traitement
Toute interruption du traitement ou tout ajustement de la dose ne doit s'effectuer que sur avis médical. 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 d'une 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. Prendre la dernière dose pendant au moins quatre jours avant d'interrompre totalement la prise du produit. Si des symptômes se développent, ralentir le processus. Toute interruption brutale du traitement peut provoquer une détérioration de l'insuffisance cardiaque du patient, s'accompagnant d'un risque accru de décès brutal d'origine cardiaque, de cardiopathie ischémique avec exacerbation de l'angor, d'infarctus du myocarde ou de récurrence de l'hypertension.

4.3 Contre-indications

Le métoprolol est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité au métoprolol, 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
- Bradycardie sinusale manifeste et cliniquement significative (fréquence cardiaque < 50 battements/min.)
- Maladie du sinus (à moins qu'un pacemaker (stimulateur cardiaque) permanent ne soit utilisé)
- 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 bronchopneumopathie chronique obstructive
- Utilisation concomitante d'IMAO (sauf IMAO-B)

De plus, le succinate de métoprolol ne doit pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec :

- Insuffisance cardiaque décompensée instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension).
- Traitement continu ou intermittent avec des agents sympathomimétiques bêta inotropes positifs.
- Fréquence cardiaque < 68 battements/min au repos avant le traitement.
Tension artérielle régulièrement basse < 100 mmHg (réexamen nécessaire avant le début du traitement).

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 artérielle systolique < 100 mmHg.

L'utilisation intraveineuse concomitante d'antagonistes du calcium 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 bêta₂-mimétique (sous forme de comprimés ou par inhalation), lorsqu'on débute le traitement par métoprolol, réévaluer la dose du bêta₂-mimétique et l'augmenter si cela s'avère nécessaire. Néanmoins, en raison des taux plasmatiques constants, les comprimés à libération prolongée de Metoprolol Retard Teva exercent un effet plus faible sur les récepteurs bêta₂ que les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants bêta₁ sélectifs.

Le métoprolol peut influencer le résultat du traitement antidiabétique 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 Metoprolol Retard Teva qu'avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants bêta₁ sélectifs, et ce risque 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).

Si un patient développe un degré croissant de bradycardie, la dose Metoprolol Retard Teva doit être réduite ou le traitement doit être interrompu progressivement.

Chez les patients atteints d'un angor de Prinzmetal, les agents bêta₁ sélectifs doivent s'utiliser avec prudence.

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

Si l'on prescrit du métoprolol à des patients atteints de phéochromocytome, utiliser un alpha-bloquant avant et pendant la thérapie par métoprolol.

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

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

L'instauration en urgence d'un traitement par métoprolol à haute dose chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée. En effet, cela a été associé à un risque de bradycardie, d'hypotension et d'accident vasculaire cérébral, avec notamment une issue fatale chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le traitement par bêtabloquants ne doit pas être interrompu brutalement. S'il faut arrêter le traitement, il faut le faire de préférence d'une manière 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. Prendre la dernière dose pendant au moins quatre jours avant d'interrompre totalement la prise du produit. Si le patient présente des symptômes, réduire la dose plus lentement. Toute interruption brutale du traitement par bêtabloquants peut provoquer une détérioration de l'insuffisance cardiaque et augmenter le risque d'infarctus du myocarde et de décès brutal d'origine 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 être à l'origine de 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 (classe NYHA IV)
- Infarctus aigu du myocarde ou angor instable au cours des 28 derniers jours
- Altération de la fonction rénale
- Altération de la fonction hépatique
- Patients de plus de 80 ans
- Patients 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.

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou d'insuffisance en sucrase isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Les antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem), les médicaments anti-arythmiques

Lorsqu'on utilise simultanément le métoprolol avec des antagonistes du calcium de type vérapamil ou diltiazem ou avec des antiarythmiques, surveiller le patient avec précaution afin de détecter les effets inotropes et chronotropes négatifs comme une hypotension, bradycardie ou d'autres arythmies cardiaques peuvent se développer. Les antagonistes du calcium 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 exercent des effets inotropes négatifs additifs, ce 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 de 2^{ème} et de 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 cardio-sélectifs exercent un effet considérablement plus faible sur le contrôle de la tension artérielle 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 également rubrique 4.4).

Agents anesthésiques

Les anesthésiques par inhalation augmentent les effets cardiopresseurs chez les patients traités par bêtabloquants.

Si le traitement par métoprolol ne peut pas être discontinué avant une opération sous anesthésie générale, il faut informer l'anesthésiste du traitement par le métoprolol.

Inhibiteurs de monoamine oxydase

Les IMAO (sauf les IMAO-B) ne doivent 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, surveiller attentivement l'état clinique du patient.

Clonidine

S'il faut interrompre un traitement concomitant par clonidine, arrêter le traitement bêtabloquant quelques jours avant l'arrêt de la prise de clonidine.

Médicaments cardiovasculaires (antihypertenseurs)

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

Glycosides cardiaques

L'utilisation concomitante de métoprolol et de glycosides cardiaques peut causer une réduction marquée de la fréquence et de la conductivité cardiaques.

Sympathomimétiques

L'utilisation concomitante de métoprolol et de noradrénaline, adrénaline ou autres sympathomimétiques peut induire une élévation marquée de la tension artérielle. L'utilisation concomitante de métoprolol et de réserpine, alpha-méthyl-dopa, clonidine et guanfacine peut causer une réduction marquée de la fréquence et de la conductivité cardiaques.

Autres bêtabloquants

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

Antidiabétiques

Le succinate de métoprolol peut atténuer 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. Contrôler régulièrement la glycémie et ajuster en conséquence le traitement antidiabétique (insuline et antidiabétiques oraux).

Interactions pharmacocinétiques

Substrat 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 diminue les concentrations plasmatiques de métoprolol. La cimétidine, l'alcool et l'hydralazine peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de métoprolol. Le métoprolol est métabolisé, principalement mais pas exclusivement, par le cytochrome enzymatique hépatique CYP 2D6 (voir également rubrique 5.2). Les substances exerçant un effet inhibiteur sur le CYP 2D6, p. ex. les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine 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), antihistaminiques et éventuellement la propafénone, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de métoprolol.

Un effet inhibiteur sur le CYP 2D6 a également été rapporté pour l'amiodarone et la quinidine (antiarythmiques).

Le métoprolol peut réduire l'élimination d'autres médicaments (p. ex. 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, une faussecouche et une naissance prématurée. Chez des femmes enceintes présentant une hypertension légère à modérée, un retard de croissance intra-utérine a été observé après une administration à long terme. On a rapporté que les bêtabloquants induisent un accouchement prolongé et une bradycardie chez le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson. 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 traitement par métoprolol doit être interrompu 48 à 72 heures avant la date présumée de l'accouchement. Si cela s'avère impossible, surveiller le nouveau-né pendant les 48 à 72 heures suivant l'accouchement, afin de détecter les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (p. ex. complications cardiaques et pulmonaires).

Chez l'animal, les bêtabloquants n'ont présenté aucun potentiel tératogène mais ont induit 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-nataux.

Allaitement :

Le métoprolol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf si cela est strictement nécessaire. Dans le lait maternel, les concentrations de métoprolol sont environ trois fois plus élevées que 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), surveiller le bébé allaité afin de détecter les signes d'un effet bêtabloquant.

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

Métoprolol a 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 étourdissements et une fatigue peuvent survenir pendant le traitement par métoprolol. Cette remarque s'applique particulièrement en cas d'association à l'alcool ou lorsqu'on augmente la dose de métoprolol.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des réactions indésirables se base sur les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

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 : Détérioration 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 (par ex. changements d'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 1er degré, choc cardiogénique (associé à un infarctus myocardique aigu), précordialgies

Rare : Troubles cardiaques fonctionnels, arythmies, troubles de la conduction

Affections vasculaires

Très fréquent : Réduction marquée de la tension sanguine et hypotension orthostatique, s'accompagnant très rarement d'une syncope

Fréquent : Froideur des mains et des pieds

Très rare : Nécrose chez les patients ayant des troubles sévères de la circulation périphérique avant le traitement

Fréquence indéterminée : 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 (un taux élevé de transaminases)

Très rare : Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée (urticaire 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, lésions psoriasiformes de la peau

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97- 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be- e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Le tableau clinique se caractérise principalement par des symptômes cardiovasculaires et nerveux centraux, selon l'ampleur de intoxication. Les symptômes du surdosage peuvent inclure l'hypotension, la bradycardie et l'arrêt cardiorespiratoire, la bradyarythmie, les troubles de la conduction cardiaque, l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme et le choc cardiogénique. De plus, des difficultés respiratoires, des vomissements, des troubles de la conscience et, parfois, des convulsions généralisées peuvent survenir.

Traitement

Le patient doit être traité dans une institution à même d'assurer le traitement de soutien, l'observation et la surveillance nécessaires.

Administration de charbon actif et lavage gastrique si cela s'avère nécessaire, en cas d'une ingestion récente. En cas d'hypotension ou de bradycardie sévère, ou de risque d'insuffisance cardiaque, administrer au patient un bêta₁ mimétique (p. ex. prénaltérol ou dobutamine) par voie intraveineuse, à intervalles de 2 à 5 minutes ou sous forme d'une perfusion continue, jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Si l'on ne dispose d'aucun bêta₁ mimétique, la dopamine peut également être utilisée. Le sulfate d'atropine (0,5 à 2,0 mg par voie intraveineuse) peut également 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 1 à 10 mg de glucagon. L'utilisation d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire. On peut administrer un bêta₂ agoniste par voie intraveineuse afin de prévenir la survenue de bronchospasmes chez le patient.

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 bêtabloquant bêta₁ sélectif, c.-à-d. qu'il bloque les récepteurs bêta₁ au niveau du cœur, à des doses considérablement plus faibles que celles requises pour le blocage des récepteurs bêta₂.

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 (substances libérées en particulier en cas de stress physique et 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 taux de catécholamines, et abaisse la tension artérielle. Les concentrations plasmatiques et l'efficacité (effet bêta₁bloquant) des comprimés à libération prolongée de Metoprolol Retard Teva sont plus stables sur une période de 24 heures qu'avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants bêta₁ sélectifs.

Etant donné que les concentrations plasmatiques sont stables, la sélectivité clinique β_1 est meilleure que celle obtenue avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants β_1 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, le métoprolol peut être utilisé en association avec un β_2 -mimétique 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 II à 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 % : 0,53-0,81].

Au cours 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
Age ≥ 70 ans	8,4 %	6,1 %
Tension artérielle < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Fréquence cardiaque ≥ 110 /min	14,4 %	11,0 %
Classe Killip III	15,6 %	9,9 %

Population pédiatrique

Au cours d'une étude de 4 semaines réalisée chez 144 patients pédiatriques (âgés de 6 à 16 ans) ayant une hypertension essentielle, le métoprolol a induit une diminution de la tension artérielle systolique de 5,2 mmHg avec la dose de 0,2 mg/kg ($p=0,145$), de 7,7 mmHg avec la dose de 1,0 mg/kg ($p=0,027$) et de 6,3 mmHg avec la dose de 2,0 mg/kg ($p=0,049$), avec une dose maximale de 200 mg/jour, par comparaison à une réduction de 1,9 mmHg avec le placebo. Au niveau de la tension artérielle diastolique, cette réduction était de respectivement 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) et 2,1 mmHg. Aucune différence apparente au niveau de la réduction de la tension artérielle n'a été observée en fonction de l'âge, du score de Tanner ou de l'origine ethnique.

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 d'une dose orale unique est d'environ 50 %. La biodisponibilité des comprimés à libération prolongée est environ 20 à 30 % 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 5 à 10 %) se lie aux protéines plasmatiques.

Chaque comprimé à libération prolongée de Metoprolol Retard Teva 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 rubrique « Métabolisme et élimination »). En cas d'administration unique quotidienne, les concentrations plasmatiques maximales de métoprolol sont environ deux fois plus élevées que les valeurs plasmatiques minimales.

Biotransformation et élimination

Le métoprolol est métabolisé par oxydation dans le foie. On a constaté que les trois métabolites principaux connus n'exercent aucun effet bêtabloquant cliniquement significatif.

Le métoprolol est métabolisé, principalement mais pas exclusivement, par le cytochrome enzymatique hépatique CYP 2D6. En raison du polymorphisme du gène CYP 2D6, les vitesses de métabolisme varient de manière individuelle, et les métaboliseurs lents (environ 7 à 8 %) présentent des concentrations plasmatiques plus élevées et une élimination plus lente que les métaboliseurs rapides. En revanche, les concentrations plasmatiques restent stables et reproductibles chez un même patient.

Plus de 95 % d'une dose orale sont excrétés par voie urinaire. Environ 5 % de la dose s'éliminent sous forme inchangée, et dans des cas isolés, jusqu'à 30 %. La demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est d'en moyenne 3,5 heures (intervalle : 1 à 9 heures). La clairance totale est de 1 l/min.

Chez les patients âgés, la pharmacocinétique du métoprolol ne diffère pas de manière significative par rapport à celle des patients 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 une filtration glomérulaire (GFR) 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 pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans est similaire au profil déjà décrit chez les adultes. La clairance orale apparente du métoprolol (CL/F) augmentait de manière linéaire en fonction du 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 et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme les autres β -bloquants, le métoprolol a induit une toxicité maternelle (diminution de la prise de nourriture et du poids corporel) et une toxicité embryonnaire/fœtale (incidence accrue des résorptions, réduction du poids de naissance des descendants, retard du développement physique) en cas d'administration de fortes doses, mais il n'était pas tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Sucrose

Amidon de maïs

Macrogol 6000

Dispersion de polyacrylate 30%

Talc

Povidone K90

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium (Ph. Eur.)

Silice colloïdale anhydre

D-glucose.

Enrobage du comprimé :

Hypromellose

Talc

Macrogol 6000

Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacon en HDPE : utilisez dans les 6 mois de 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 en aluminium/aluminium

95 mg / 190 mg - Emballages de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 et 100 comprimés à libération prolongée.

95 mg / 190 mg – emballages calendrier de 14, 28 et 98 comprimés à libération prolongée.

Flacons en HDPE munis d'un capuchon à dévisser en PP

95 mg / 190 mg – Emballages de 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.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

95 mg : BE443554 (flacon) - BE443545 (plaquettes)
190 mg : BE443572 (flacon) - BE443563 (plaquettes)

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

Date de première autorisation : 10/10/2013.
Date de dernier renouvellement : 25/10/2016.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 03/2022.
Date de dernière approbation du RCP : 03/2022.