

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metoprolol Retard Viatris 23,75 mg comprimés à libération prolongée
Metoprolol Retard Viatris 95 mg comprimés à libération prolongée
Metoprolol Retard Viatris 190 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 23,75 mg de succinate de métoprolol, équivalant à 25 mg de tartrate de métoprolol.

Excipients à effet notoire:

Un comprimé à libération prolongée contient maximum 0,1 mg de D-glucose et maximum 1,84 mg de sucrose.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 95 mg de succinate de métoprolol, équivalant à 100 mg de tartrate de métoprolol.

Excipients à effet notoire:

Un comprimé à libération prolongée contient maximum 0,4 mg de D-glucose et maximum 7,36 mg de sucrose.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 190 mg de succinate de métoprolol, équivalant à 200 mg de tartrate de métoprolol.

Excipients à effet notoire:

Un comprimé à libération prolongée contient maximum 0,8 mg de 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.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Posologie

Il faut ajuster la posologie selon les directives suivantes :

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

Il faut 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 (équivalent à 12,5 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour durant la première semaine. On peut augmenter la dose à 23,75 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 25 mg de tartrate 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 (équivalent à 25 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour durant les deux premières semaines.

On double ensuite la dose toutes les deux semaines jusqu'à une dose de 190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 200 mg de tartrate 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 (équivalent à 200 mg de tartrate 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, il faut surveiller étroitement l'état du patient. En cas de chute de la tension sanguine, une réduction de la dose 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 il faut réduire la dose jusqu'à ce que l'état du patient soit stable.

Hypertension

47,5 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 50 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour chez les patients ayant une hypertension légère à modérée. Si nécessaire, on peut augmenter la dose à 95-190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 100-200 mg de tartrate de métoprolol) par jour, ou on peut ajouter un autre antihypertenseur au schéma thérapeutique.

Enfants et adolescents

La posologie initiale recommandée chez les patients hypertendus ≥ 6 ans est de **0,48 mg/kg de Metoprolol Retard Viatris (0,48 mg/kg de succinate de métoprolol)** une fois par jour. La dose finale administrée en milligrammes doit être la plus proche approximation de la dose calculée en mg/kg. Chez les patients qui ne répondent pas à la dose de 0,48 mg/kg, la posologie peut être portée à **0,95 mg/kg de Metoprolol Retard Viatris (0,95 mg/kg de succinate de métoprolol)**, sans dépasser **47,5 mg de Metoprolol Retard Viatris (47,5 mg de succinate de métoprolol)**. Chez les patients qui ne répondent pas à la dose de 0,95 mg/kg, la posologie peut être portée à la dose quotidienne maximale de **1,9 mg/kg de Metoprolol Retard Viatris (1,9 mg/kg de succinate de métoprolol)**.

Les posologies supérieures à **190 mg de Metoprolol Retard Viatris (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 chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Metoprolol Retard Viatris n'est donc pas recommandé dans cette catégorie d'âge.

Angor

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 50-200 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour. Si nécessaire, on peut ajouter un autre médicament au schéma thérapeutique de la cardiopathie ischémique.

Arythmies tachycardiques

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 50-200 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour.

Thérapie d'entretien après un infarctus du myocarde

95 à 190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 100-200 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour.

Syndrome cardiaque hyperkinétique

47,5 à 190 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 50-200 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour.

Prophylaxie de la migraine

95 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 100-200 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour. En général, l'administration d'une dose de 95 mg de succinate de métoprolol (équivalent à 100 mg de tartrate de métoprolol) une fois par jour s'avère suffisante.

Altération de la fonction rénale

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

Altération de la fonction hépatique

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

Population âgée

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.

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 (équivalent à 25 mg de tartrate de métoprolol). Il faut prendre la dernière dose pendant au moins quatre jours avant d'interrompre totalement la prise du produit. Si des symptômes se développent, il faut ralentir le processus (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Metoprolol Retard Viatris doit se prendre une fois par jour, avec ou sans nourriture, de préférence le matin. Il faut avaler les comprimés entiers ou divisés, mais ils ne doivent être ni mâchés ni écrasés. Il faut prendre les comprimés avec de l'eau (au moins 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
- Bradycardie sinusale manifeste et cliniquement significative (fréquence cardiaque < 50 battements/min au repos avant le traitement)
- 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 broncho-pneumopathie 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 et une fréquence cardiaque < 45 battements/min, un intervalle PQ > 0,24 seconde ou une tension sanguine systolique < 100 mmHg.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

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, il faut 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 Metoprolol Retard Viatris exercent un effet plus faible sur les récepteurs bêta₂ que les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants bêta₁ sélectifs.

Diabète

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 Viatris qu'avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants bêta₁ sélectifs, et ce risque est nettement plus faible qu'avec les bêtabloquants non sélectifs. Le métoprolol doit s'utiliser avec prudence chez les patients diabétiques présentant d'importantes fluctuations glycémiques, ainsi que chez ceux suivant une diète totale.

Troubles de la conduction AV

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

Affections cardiaques

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

Chez les patients avec infarctus myocardique aigu, il existe un risque accru de choc cardiogénique sous traitement par métoprolol. Les patients instables sur le plan hémodynamique étant particulièrement affectés, le métoprolol ne doit être administré qu'après stabilisation hémodynamique des patients ayant subi un infarctus du myocarde.

Troubles vasculaires périphériques

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

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Phéochromocytome

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

Hyperthyroïdie

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

Anesthésie et chirurgie

Avant une opération chirurgicale, il faut informer l'anesthésiste que le patient prend un bêtabloquant.

L'initiation aiguë d'une forte dose de métoprolol chez des patients subissant une intervention autre que cardiaque doit être évitée car elle a été associée à des cas de bradycardie, d'hypotension et d'AVC (y compris à issue fatale) chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Il est déconseillé d'interrompre la prise du bêtabloquant pendant la durée de l'intervention.

Interruption du traitement

Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement par bêtabloquants. S'il faut arrêter le traitement, il faut le faire de préférence de manière progressive, sur une période de minimum deux semaines (voir rubrique 4.2). Si le patient développe un symptôme quelconque, il faut réduire la dose plus lentement.

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.

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

Sensibilité aux allergènes et traitement de l'anaphylaxie

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

Psoriasis

Les bêtabloquants (p. ex. le métoprolol) peuvent aggraver un psoriasis ou être à l'origine du premier accès. Lorsque l'anamnèse personnelle ou familiale d'un patient mentionne le psoriasis, les bêtabloquants ne doivent lui être prescrits qu'après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices.

Utilisation dans l'insuffisance cardiaque

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 de classe NYHA IV (patients avec hypoperfusion, hypotension et/ou œdème pulmonaire)
- Infarctus aigu du myocarde ou angor instable dans les 28 jours précédents
- 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 élective, dans les 4 mois précédant le début du traitement par succinate de métoprolol

Contrôles antidopage

L'utilisation de métoprolol peut entraîner des résultats positifs aux contrôles antidopage.

Médicaments contenant du glucose et 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

Lorsqu'on utilise simultanément le métoprolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem ou avec des antiarythmiques, il faut surveiller le patient afin de détecter les effets inotropes et chronotropes négatifs. Les antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem ou d'autres antiarythmiques ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse chez les patients recevant des bêtabloquants (voir rubrique 4.3).

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. Il faut également éviter cette association chez les patients ayant une maladie sinusale et des troubles de la conduction AV du 2^{ème} ou 3^{ème} degré. L'interaction a été observée en particulier avec le disopyramide.

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

Dans certaines circonstances, si l'on administre de l'adrénaline à des patients prenant des bêtabloquants, les bêtabloquants cardiosélectifs exercent un effet considérablement plus faible sur le contrôle de la tension sanguine que les bêtabloquants non sélectifs mais une hypertension peut encore se produire.

Chez les patients utilisant des bêtabloquants, l'inhalation d'anesthésiques peut augmenter l'effet bradycardique.

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 (par ex. gouttes ophtalmiques) ou des IMAO, il faut surveiller attentivement l'état clinique du patient.

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

Le métoprolol peut augmenter l'effet des médicaments hypotenseurs utilisés simultanément, par exemple les antagonistes calciques de type nifédipine et la prazosine.

L'utilisation concomitante de métoprolol et de noradrénaline, adrénaline ou autres sympathomimétiques (contenus par ex. dans les médicaments contre la toux, les gouttes nasales et les gouttes oculaires) peut induire une élévation marquée de la tension sanguine. L'utilisation concomitante de métoprolol et de réserpine, alpha-méthyl-dopa, clonidine, guanfacine ou glycosides cardiaques peut causer une réduction marquée de la fréquence et de la conductivité cardiaques.

Il faut appliquer une surveillance médicale étroite chez les patients recevant un traitement concomitant par d'autres bêtabloquants (par ex. gouttes ophtalmiques à base de timolol).

Le succinate de métoprolol peut augmenter les effets de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux, ou 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. Il faut mesurer régulièrement la glycémie et ajuster en conséquence le traitement antidiabétique (insuline et hypoglycémisants oraux).

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).

Interactions pharmacocinétiques

Le métoprolol est un substrat métabolique de l'isoenzyme CYP2D6. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent, par médiation de l'isoenzyme CYP2D6, influencer la concentration de métoprolol dans le plasma.

Le taux de métoprolol augmente après une utilisation concomitante avec certains antiarythmiques (p. ex. flécaïnide, amiodarone, quinidine, propafénone), la diphenhydramine (un antihistaminique), la cimétidine (un antagoniste des récepteurs H₂), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (p. ex. paroxétine, fluoxétine, sertraline), des antidépresseurs tricycliques, de nombreux neuroleptiques (p. ex. chlorpromazine, triflupromazine, chlorprothixène), les inhibiteurs de la COX-2. La rifampicine réduit la concentration de métoprolol dans le plasma. L'alcool et l'hydralazine augmentent les niveaux de métoprolol dans le plasma.

Les bêtabloquants peuvent accroître les effets dromotropes et inotropes négatifs des antiarythmiques (p. ex. quinidine et amiodarone).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Étant 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 (en particulier durant les trois premiers mois).

Les bêtabloquants induisent une réduction de la perfusion placentaire et peuvent causer le décès du fœtus, une fausse-couche et une naissance prématurée. Chez des femmes enceintes présentant une hypertension légère à modérée, on a observé un retard de croissance intra-utérine après une administration prolongée. 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. Il faut interrompre le traitement par métoprolol 48 à 72 heures avant la date présumée de l'accouchement. Si cela s'avère impossible, il faut 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 (par 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-natals.

Allaitement :

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), il faut 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

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, au début du traitement 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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 : Détérioration d'un diabète latent

Fréquence indéterminée : Masquage des signes et symptômes d'hypoglycémie (par ex. tachycardie)

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 1^{er} 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, 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
Très rare : Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée (urticaire psoriasiforme et lésions dystrophiques de la peau),
transpiration accrue
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 :

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

Un surdosage en métoprolol peut causer une hypotension sévère, une bradycardie sinusale, une bradyarythmie, un bloc AV, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, un arrêt cardiaque, des difficultés respiratoires, des bronchospasmes, une perte de connaissance (même un coma), des nausées, des vomissements, une cyanose et des convulsions

généralisées. L'utilisation concomitante d'alcool, d'agents antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques peut aggraver ces symptômes.

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

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, afin de réduire l'absorption gastro-intestinale.

En cas de choc et d'hypotension, du plasma ou des substituts du plasma peuvent être administrés.

En cas d'hypotension ou de bradycardie sévère, ou de risque d'insuffisance cardiaque, il faut administrer au patient un bêta₁ mimétique (par 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, on peut également utiliser la dopamine. On peut également administrer le sulfate d'atropine (0,5 à 2,0 mg i.v. en bolus) pour obtenir un blocage du nerf vague.

Si l'on n'obtient pas l'effet souhaité, on peut utiliser un autre agent sympathomimétique, par ex. l'adrénaline ou la noradrénaline.

On peut également administrer au patient 1 à 10 mg de glucagon par voie intraveineuse, suivi de 2-2,5 mg/h en perfusion continue.

En cas de bradycardie réfractaire, l'utilisation d'un pacemaker temporaire peut s'avérer nécessaire.

L'administration d'ions calciques peut également être envisagée.

On peut administrer un bêta₂ agoniste ou de l'aminophylline par inhalation ou, en l'absence de réponse à l'inhalation, par voie intraveineuse afin de prévenir la survenue de bronchospasmes chez le patient.

Pour les convulsions généralisées, l'administration intraveineuse lente de diazépam est recommandée.

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. Toutefois, lorsqu'il est pris à des doses plus élevées, le

métoprolol exerce aussi un effet sur les récepteurs β_2 , par exemple les bronches et les vaisseaux sanguins.

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 sanguine. Les concentrations plasmatiques et l'efficacité (effet β_1 bloquant) des comprimés à libération prolongée de Metoprolol Retard Viatris sont plus stables sur une période de 24 heures qu'avec les formulations conventionnelles de comprimés de bêtabloquants β_1 sélectifs.

Étant 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 (par ex. bradycardie ou faiblesse au niveau des membres) est minime. Si nécessaire, on peut utiliser simultanément le métoprolol avec un β_2 -mimétique chez les patients ayant des symptômes de pneumopathie obstructive.

Effet en cas d'insuffisance cardiaque :

Le métoprolol s'est avéré améliorer le pronostic et réduire le nombre de traitements à l'hôpital résultant d'une détérioration de l'insuffisance cardiaque chez les patients ayant des symptômes d'insuffisance cardiaque (classes NYHA II à IV) et ayant une fraction d'éjection réduite ($\leq 40\%$). Le traitement par métoprolol a également amélioré la fraction d'éjection, réduit le volume systolique et diastolique du ventricule gauche, amélioré la classe NYHA et amélioré la qualité de vie.

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 $\leq 40\%$), on a associé le métoprolol 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].

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
Age ≥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 %

Enfants et adolescents

Chez 144 patients pédiatriques (âgés de 6 à 16 ans) atteints d'hypertension artérielle principalement essentielle, il a été montré dans une étude de 4 semaines que le métoprolol réduit la tension artérielle systolique de 5,2 mmHg à la dose de 0,2 mg/kg ($p=0,145$), de 7,7 mmHg à la dose de 1,0 mg/kg ($p=0,027$) et de 6,3 mmHg à la dose de 2,0 mg/kg ($p=0,049$), avec un maximum de 200 mg/jour, par rapport à 1,9 mmHg sous placebo. Pour la tension artérielle diastolique, cette réduction était respectivement de 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) et 2,1 mmHg. 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 quasi complètement absorbé (95 %). En raison d'un important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité d'une dose orale unique est d'environ 35%. 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 Viatris 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 conséquence, la concentration plasmatique de métoprolol reste stable pendant l'intervalle de 24 heures entre les doses. Les facteurs physiologiques tels que le pH et le péristaltisme n'ont pas d'influence sur la vitesse de libération du métoprolol. En cas d'administration 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 s'éliminent 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 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.

Enfants et adolescents

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 orale apparente du métoprolol (CL/F) augmentait de façon 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 et 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 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

Polyacrylate

Talc

Povidone K90

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

D-glucose.

Enrobage du comprimé :

Hypromellose
Talc
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E 171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en aluminium/aluminium
Boîtes de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 et 100 comprimés à libération prolongée.

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

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

Viatrix GX, Terhulpsesteenweg 6A, B - 1560 Hoeilaart

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

Metoprolol Retard Viatrix 23,75 mg comprimés à libération prolongée (Plaquette) : BE349991

Metoprolol Retard Viatrix 23,75 mg comprimés à libération prolongée (Flacon HDPE) :
BE350007

Metoprolol Retard Viatrix 95 mg comprimés à libération prolongée (Plaquette) : BE350016

Metoprolol Retard Viatrix 95 mg comprimés à libération prolongée (Flacon HDPE) :
BE350025

Metoprolol Retard Viatrix 190 mg comprimés à libération prolongée (Plaquette) : BE350034

Metoprolol Retard Viatrix 190 mg comprimés à libération prolongée (Flacon HDPE) :
BE350043

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

Date de première autorisation : 15/10/2009

Date de dernier renouvellement : 28/05/2018

10. DATE DE MISE A JOUR

Résumé des caractéristiques du produit

05/2023

Date d'approbation : 06/2023