

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Metoprolol Teva 100 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 100 mg de tartrate de métoprolol.

Excipient à effet notoire:

Un comprimé contient 96,20 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Comprimés ronds, de couleur blanche à crème, d'un diamètre de 10,0 mm, avec une barre de cassure sur un côté, et gravé avec "Metoprolol 100" de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle : dans cette indication, on a constaté une réduction de la mortalité par maladies cardiovasculaires et coronaires (y compris le syndrome de la mort subite).
- Angine de poitrine : traitement de base.
- Troubles du rythme cardiaque (en particulier chez les patients ne souffrant pas d'affections cardiaques organiques) :
  - tachycardie supraventriculaire ;
  - fibrillation auriculaire : pour ralentir le rythme ventriculaire ;
  - extrasystoles ventriculaires.
- Traitement d'entretien après infarctus du myocarde (en l'absence de signes d'insuffisance ventriculaire).
- Hyperthyroïdie (médication symptomatique).
- Cœur hyperkinétique (troubles cardiaques fonctionnels avec palpitations d'origine sympathique).
- Traitement prophylactique de la migraine.

## **4.2. Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Les comprimés doivent être pris l'estomac vide.

La posologie doit être adaptée à chaque cas, en fonction de la réponse individuelle.

Pour des doses atteignant 200 mg/jour et davantage, on peut prescrire des comprimés à libération contrôlée de succinate de métoprolol, en une prise journalière.

Un blocage suffisant des récepteurs bêta ne peut être évalué en se basant sur le rythme cardiaque au repos mais uniquement en se basant sur le rythme cardiaque à l'effort.

L'arrêt brutal du traitement peut mener à l'angor grave, l'infarctus et la fibrillation ventriculaire, particulièrement en cas de maladies ischémiques du myocarde.

Les doses suivantes sont généralement recommandées :

### **Hypertension**

Au début, 1 comprimé à 100 mg par jour. Dans la majorité des cas, le traitement d'entretien se situe à 200 mg par jour, sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol). Chez certains patients, il peut être nécessaire de porter la dose quotidienne à 400 mg, en 1 à 2 prises. Dans certains cas, l'administration de comprimés de Metoprolol Teva 100 mg, en 2 prises par jour, peut être indiquée. Ces directives posologiques sont également valables en cas d'association de Metoprolol Teva avec un diurétique et/ou un vasodilatateur périphérique.

On a mis en évidence qu'un traitement antihypertenseur à long terme avec des doses journalières de 200 mg de métoprolol a permis de réduire le taux de mortalité totale, y compris le syndrome de la mort subite et les accidents coronaires chez les patients hypertendus.

### **Angine de poitrine**

En général, 200 mg par jour sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol). Dans certains cas, l'administration de comprimés de Metoprolol Teva 100 mg en 2 prises par jour peut être justifiée. Comme pour tout bêta-bloquant, il faudra, avant l'interruption du traitement, diminuer progressivement la dose sur une période de 14 jours, en utilisant des comprimés ordinaires et non une forme retard. Une interruption brusque de la médication pourrait conduire à une détérioration de l'état du patient, particulièrement en cas de maladie ischémique du myocarde.

### **Troubles du rythme cardiaque**

Un ½ comprimé de Metoprolol Teva 100 mg (50 mg), 2 à 3 fois par jour. Si nécessaire, dans les cas graves, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à un comprimé à 100 mg 2 à 3 fois par jour.

### **Infarctus du myocarde**

Traitement d'entretien :

Le traitement doit être poursuivi par la dose d'entretien de 200 mg par jour, à répartir en 2 prises, et cela pendant au moins 1 an.

Dans le but d'améliorer la fidélité au traitement durant cette période, on peut utilement passer à une forme retard de métoprolol en une prise par jour, étant donné la similitude des taux plasmatiques ainsi obtenus pendant 24 h.

Il convient de rester attentif aux effets indésirables (bradycardie, hypotension, bloc AV du 1er degré, décompensation cardiaque), qui peuvent se manifester chez certains patients.

### **Hyperthyroïdie (médication symptomatique)**

Un ½ comprimé de Metoprolol Teva 100 mg (50 mg), 3 à 4 fois par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à un comprimé de 100 mg 4 fois par jour.

### **Cœur hyperkinétique**

100 mg (1 comprimé de 100 mg) ou 200 mg sous forme de comprimés à libération contrôlée (succinate de métoprolol), selon la sévérité des symptômes. Sur base de l'expérience clinique, il est recommandé d'administrer cette dose en une prise par jour, le matin.

### **Traitement prophylactique de la migraine**

100-200 mg par jour. Sur base de l'expérience clinique, il est recommandé, lorsque l'on utilise les comprimés Metoprolol Teva de 100 mg, de répartir la dose quotidienne en une prise le matin et une prise le soir. Si l'on utilise un comprimé à libération contrôlée, la dose quotidienne peut être administrée en une prise par jour, le matin. L'ergotamine et les analgésiques, utilisés pour le soulagement des crises de migraine, peuvent être utilisés pendant le traitement prophylactique au Metoprolol Teva.

### **Remarque en rapport avec l'insuffisance hépatique**

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, en particulier en cas de cirrhose, il est nécessaire de commencer le traitement avec la moitié de la posologie indiquée, et de l'augmenter ensuite progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.

### **Population pédiatrique**

L'expérience est limitée pour un traitement avec le métoprolol chez les enfants.

### Mode d'administration

Voie orale.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres bêtabloquants.
- Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré, bradycardie sinusale prononcée, maladie du nœud sinusal (à moins qu'un stimulateur cardiaque permanent ait été mis en place), choc cardiogénique, troubles vasculaires périphériques graves.
- Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension), et les patients sous traitement continu ou intermittent par agonistes inotropes des récepteurs bêta.
- Sur base de l'expérience clinique actuelle, Metoprolol Teva ne doit pas être administré aux patients souffrant d'un infarctus du myocarde lorsque la fréquence cardiaque est inférieure à 45 battements/minutes, l'intervalle PQ supérieur à 0,24 secondes, la tension systolique inférieure à 100 mm Hg, et/ou en présence d'une insuffisance cardiaque grave.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le métoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes ou la sévérité des réactions allergiques.

Ne pas administrer le métoprolol aux patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive sauf en cas de raisons impératives.

En raison du risque accru de ralentissement du rythme cardiaque, de prolongation de la conduction

électrique cardiaque et d'ionotropie négative, ce qui peut entraîner une hypotension et une hypoperfusion, la combinaison de tartrate de métoprolol et d'antagonistes calciques intraveineux du type vérapamil ne peut être administrée que sur instruction très stricte et sous contrôle de la fonction cardiaque.

En règle générale, lorsque l'on traite des patients hypertendus souffrant de maladies pulmonaires obstructives ou de troubles bronchospastiques, il faut administrer un traitement concomitant avec un bêta2-mimétique. En raison de sa cardiosélectivité, on peut administrer Metoprolol Teva à ces patients, en prescrivant toutefois la dose la plus faible qui soit encore efficace. Les bronchodilatateurs bêta2mimétiques conservent leur efficacité sous traitement par Metoprolol Teva, et leur posologie peut, si nécessaire, être adaptée. La prudence reste cependant de rigueur.

Metoprolol Teva ne peut être administré aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque sauf si celle-ci est traitée par la digitale et/ou les diurétiques. L'augmentation de la contractilité du myocarde produite par la digitalisation n'est pas influencée par Metoprolol Teva (voir rubrique 4.5).

Le Metoprolol Teva inhibe moins la libération d'insuline que les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs, et il influence moins le métabolisme des hydrates de carbone. Il ne modifie guère la réponse cardiovasculaire à l'hypoglycémie ou le temps de récupération après une phase hypoglycémique. Ces avantages n'excluent toutefois pas une certaine prudence chez les diabétiques insulino-dépendants : il faut instaurer le traitement à faible dose (2 fois 50 mg par jour) et augmenter cette dernière en fonction de l'état du patient.

Très rarement, il peut se produire une aggravation d'un trouble modéré préexistant de la conduction auriculo-ventriculaire (avec évolution possible vers un bloc AV).

Si le patient présente une bradycardie qui s'aggrave, la posologie du Metoprolol Teva doit être réduite ou le traitement graduellement interrompu.

Le métoprolol peut aggraver les symptômes des troubles de la circulation artérielle périphérique, principalement en raison de son effet réducteur sur la pression sanguine.

Lorsque Metoprolol Teva est prescrit à un patient souffrant d'un phéochromocytome, un traitement concomitant avec un alpha-bloquant sera prescrit.

En présence d'une cirrhose hépatique, la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter.

Chez les patients traités par des bêta-bloquants, un choc anaphylactique peut prendre une forme plus sévère.

Bien qu'aucun cas de syndrome oculo-mucocutané de type practolol, n'ait été observé avec Metoprolol Teva, la prudence reste de rigueur en raison du fait que l'on a observé pratiquement avec tous les bêta-bloquants des réactions de type immunologique.

L'arrêt du traitement par Metoprolol Teva, comme pour tout autre bêta-bloquant, doit se faire graduellement, c'est-à-dire sur une période de 14 jours et sous surveillance médicale. Un arrêt brusque de la médication risque, surtout en présence de cardiopathie ischémique, d'aggraver subitement l'image clinique.

Avant toute intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous traitement avec du métoprolol. Il n'est pas recommandé de stopper le traitement par bêta-bloquants chez les patients

devant être opérés.

L'initiation aiguë d'une dose élevée de métoprolol chez les patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée étant donné qu'elle a été associée à des cas de bradycardie, d'hypotension et d'accident vasculaire cérébral incluant des issues fatales chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

### Excipients

#### *Lactose*

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

#### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### **Interactions souhaitables**

- Hypertension artérielle: diurétiques et/ou vasodilatateurs périphériques.
- Angine de poitrine: nitrates. La nitroglycérine peut renforcer l'effet anti-hypertenseur du Metoprolol Teva.
- Hyperthyroïdie: médication antithyroïdienne spécifique.
- Migraine: ergotamine et analgésiques employés pour le soulagement des crises de migraine.
- En cas d'insuffisance cardiaque : traitement préalable indispensable par la digitale et/ou les diurétiques. Metoprolol Teva n'influence pas l'action de la digitale sur la contraction du myocarde. Il faut cependant tenir compte du fait que ces deux médicaments diminuent la conduction AV et qu'il existe donc une possibilité de dissociation AV. De légères complications cardiovasculaires peuvent également se produire, avec étourdissements, tendance syncopale et bradycardie.

### **Interactions indésirables**

- Vérapamil : En cas d'utilisation simultanée avec des antagonistes du calcium, tel que le vérapamil, un effet inotrope négatif accru ou un effet chronotrope peuvent se produire. Les antagonistes du calcium de type vérapamil doivent être administrés avec la plus grande prudence et sous contrôle de la fonction cardiaque à des patients traités par le métoprolol à cause du risque d'hypotension, de bradycardie et même d'asystolie.
- Avec le diltiazem, il existe un risque de bradycardie. Les interactions entre le Metoprolol Teva et les autres antagonistes du calcium posent un problème moins important. Il faut quand même tenir compte de la possibilité d'un effet antihypertenseur additionnel.
- Médicaments qui augmentent le tonus adrénergique (p.ex. les inhibiteurs de la MAO) : association à éviter, étant donné l'influence de ces médicaments sur le métabolisme des catécholamines.
- Antidiabétiques oraux : leur posologie peut nécessiter un réajustement chez les patients sous bêtabloquants. Voir également la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
- En cas d'association de Metoprolol Teva et de clonidine, il faut veiller, lors de l'arrêt du traitement, à interrompre l'administration du Metoprolol Teva quelques jours avant d'arrêter la prise de clonidine, en raison du risque d'intensification du rebond tensionnel pouvant se manifester lors de l'arrêt de la clonidine.
- Anesthésiques administrés par inhalation, tels que l'éther, l'halothane, le trichloréthylène ou le chloroforme : risque de chute tensionnelle, de bradycardie et renforcement de l'effet cardiodépresseur.

- En cas d'intervention chirurgicale, il faut prévenir l'anesthésiste. Voir également rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
- Antiarythmiques de type quinidine ou amiodarone : les bêta-bloquants peuvent renforcer leurs effets inotropes et dromotropes négatifs. Autres antiarythmiques : il faut rester attentif à la possibilité d'effets inotropes et chronotropes négatifs.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent diminuer l'effet antihypertenseur par rétention d'eau et de sel.
- Les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec un agent bloquant les ganglions sympathiques ou avec d'autres bêta-bloquants (p. ex. en gouttes oculaires), doivent être surveillés attentivement.
- Le métoprolol est un substrat métabolique de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent influencer la concentration plasmatique du métoprolol. La concentration plasmatique du métoprolol peut être augmentée par la prise concomitante de substances métabolisées ou inhibées par le CYP2D6, telles que les antiarythmiques (p. ex. l'amiodarone, la flécaïnide, le propafénone), les antihistaminiques (p. ex. la diphenhydramine), les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (la cimétidine), les antidépresseurs (clomipramine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les antipsychotiques (halopéridol) et les inhibiteurs de la COX 2 (célécoxib). La concentration plasmatique du métoprolol est abaissée par la rifampicine et peut être augmentée par l'alcool et l'hydralazine.
- Dans certaines conditions, quand on administre de l'adrénaline à des patients traités par des bêtabloquants, les bêta-bloquants cardiosélectifs interfèrent beaucoup moins avec le contrôle de la pression sanguine que les bêta-bloquants non cardiosélectifs.
- Le métoprolol peut réduire la clairance d'autres médicaments (p.ex. la lidocaïne).

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Le métoprolol ne peut pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices pour la mère ne compensent les risques pour le fœtus/nouveau-né. En général, les bêta-bloquants réduisent le flux sanguin placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, la mort intra-utérine, un avortement et un travail (d'accouchement) précoce. Il est dès lors suggéré qu'un contrôle materno-fœtal approprié soit réalisé chez les femmes enceintes traitées avec le métoprolol.

Les  $\beta$ -bloquants peuvent causer des effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né (notamment hypoglycémie, hypotension, bradycardie et troubles respiratoires).

##### **Allaitement**

Le métoprolol est excrété dans le lait maternel et il est conseillé de ne pas allaiter lorsque la mère est traitée avec du métoprolol, à moins que les bénéfices pour la mère ne compensent les risques pour le nouveau-né. Bien que la concentration de métoprolol dans le plasma du nouveau-né ayant une capacité métabolique normale soit très faible, une surveillance attentive des nouveau-nés allaités par une patiente traitée avec du métoprolol est nécessaire, afin de détecter les symptômes d'un effet bêtabloquant.

##### **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur les effets du métoprolol sur la fertilité chez l'Homme. Aux doses thérapeutiques, le métoprolol a un effet sur la spermatogénèse chez le rat mâle. Dans d'autres études de fertilité chez les animaux, cependant, aucun effet n'a été observé sur les taux de fécondation à des doses plus élevées (voir rubrique 5.3).

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

Les bêta-bloquants peuvent exercer un effet négatif sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant des études cliniques ou lors de traitements normaux, habituellement avec le tartrate de métoprolol. En général, aucune relation de cause à effet avec le métoprolol n'a pu être constatée.

Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **Affections cardiaques**

Fréquent: bradycardie, palpitations.

Peu fréquent: aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque, choc cardiogénique chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu \*, bloc cardiaque du premier degré, douleur précordiale.

Rare: troubles de la conduction dans le cœur, arythmies cardiaques.

\* Dans une étude menée avec 46 000 patients atteints d'un infarctus du myocarde aigu, dans laquelle la fréquence du choc cardiogène était de 2,3 % dans le groupe métoprolol, et de 1,9 % dans le groupe placebo, la fréquence est augmentée de 0,4 % versus placebo dans le sous-groupe de patients à « shock risk index » faible.

Le « shock risk index » est basé sur le risque absolu de choc de chaque patient individuel selon l'âge, le sexe, le temps, la classe Killip, la tension artérielle, le rythme cardiaque, un ECG anormal et des antécédents d'hypertension. Le groupe de patients à « shock risk index » faible correspond aux patients dont le métoprolol est indiqué pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu.

##### **Affections vasculaires**

Fréquent: troubles posturaux (s'accompagnant de syncope dans des cas très rares), mains et pieds froids.

Peu fréquent : œdème

Très rare: gangrène chez des patients souffrant déjà de troubles vasculaires périphériques sévères.

##### **Affections du système nerveux**

Très fréquent : fatigue

Fréquent: vertiges, maux de tête.

Peu fréquent: paresthésie, crampes musculaires .

##### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent: nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation.

Peu fréquent: vomissements.

Rare : sécheresse de la bouche

Très rare: troubles gustatifs.

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Très rare: thrombocytopénie.

### **Affections hépatobiliaires**

Rare: anomalies des tests hépatiques.

Très rare: hépatite.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent: prise de poids.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très rare: arthralgie.

### **Affections psychiatriques**

Peu fréquent: dépression, troubles de la concentration, somnolence ou insomnie, cauchemars.

Rare: nervosité, anxiété, impuissance/troubles sexuels.

Très rare: amnésie/troubles de mémoire, désorientation, hallucinations.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent : dyspnée d'effort

Peu fréquent: bronchospasmes.

Rare: rhinite.

### **Affections oculaires**

Rare: troubles de la vision, yeux secs ou irrités, conjonctivite

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Très rare: tinnitus.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Peu fréquent : rash (sous forme d'urticaire psoriasiforme et lésions cutanées dystrophiques), transpiration accrue

Rare : chute des cheveux

Très rare: réactions de photosensibilité, aggravation du psoriasis.

### **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 **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9. Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure hypotension, insuffisance cardiaque, bradycardie et bradyarythmie, troubles de la conduction cardiaque, et bronchospasme.

### Gestion du surdosage

Les soins devront être dispensés dans un service à même d'assurer les mesures d'accompagnement, la surveillance et la supervision appropriées.



Si cela se justifie, du charbon actif peut être administré (uniquement pour Metoprolol Teva 100 mg, comprimés).

De l'atropine, un stimulant adrénergique ou un stimulateur cardiaque seront utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

Une hypotension, une insuffisance cardiaque aiguë et un état de choc seront traités par une expansion volémique appropriée, l'injection de glucagon (suivie, si nécessaire, d'une perfusion intraveineuse de glucagon), l'administration par voie intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, auxquels on ajoutera des agonistes des récepteurs  $\alpha_1$  en présence d'une vasodilatation.

L'administration intraveineuse de  $Ca^{2+}$  peut également être envisagée.

Le bronchospasme est habituellement réversible par les bronchodilatateurs.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

*Classe pharmacothérapeutique:* bêta-bloquants sélectifs.

*Code ATC:* C07A B02.

Le métoprolol, principe actif du Metoprolol Teva, est un bêta-bloquant cardiosélectif, c'est-à-dire qu'il agit sur les récepteurs bêta1-adrénergiques, que l'on retrouve principalement au niveau du cœur, à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires pour influencer les récepteurs bêta2-adrénergiques, principalement localisés au niveau des vaisseaux périphériques et des bronches. Le métoprolol n'a pas d'effet stabilisateur de membrane ni d'activité sympathicomimétique intrinsèque.

Le métoprolol réduit ou inhibe l'effet stimulant des catécholamines sur le cœur. Ceci conduit à une diminution de la fréquence, du débit et de la contractilité cardiaques, ainsi que de la pression sanguine.

Le métoprolol abaisse une tension artérielle trop élevée, aussi bien en position debout que couchée. De même, il réduit l'élévation de pression sanguine qui se produit en cas de stress physique ou mental. Un traitement au métoprolol peut entraîner une augmentation initiale non significative de la résistance périphérique, qui au cours d'un traitement à long terme se normalise rapidement ou même diminue. On a pu démontrer que l'incidence de la mortalité totale consécutive à des affections cardiovasculaires et coronaires peut être réduite par un traitement antihypertenseur initial par le métoprolol par rapport à un traitement initial par un diurétique. L'effet favorable du métoprolol doit être une conséquence d'un autre mécanisme que la diminution de la pression artérielle, puisque celle-ci est réduite par les deux médicaments dans les mêmes proportions.

En cas d'angine de poitrine, le métoprolol réduit la fréquence, la durée et la sévérité des attaques ischémiques douloureuses ou silencieuses, et il augmente la tolérance à l'effort.

En cas de tachycardie supraventriculaire, de fibrillation auriculaire ou d'extrasystoles ventriculaires, le métoprolol régularise le rythme cardiaque. Son action anti-arythmique repose principalement sur l'inhibition de l'automatisme des cellules pacemaker et sur une prolongation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Dans le traitement chronique de l'infarctus du myocarde, les effets thérapeutiques qu'on peut attendre du métoprolol sont les suivants : réduction de la mortalité, de l'incidence de la fibrillation ventriculaire, de la durée de la douleur et du besoin en analgésiques.

On a également mis en évidence une limitation de la zone infarctée et une diminution du nombre d'infarctus tardifs (du 4<sup>e</sup> au 90<sup>e</sup> jour).

Après un infarctus du myocarde, des patients à haut risque (antécédents de dysfonctionnement ventriculaire gauche léger à modéré avec insuffisance cardiaque compensée) ont bien supporté le traitement au métoprolol, qui a d'ailleurs réduit la mortalité. Ces résultats suggèrent que les patients souffrant d'une insuffisance ventriculaire gauche puissent bénéficier après infarctus du myocarde d'un traitement au métoprolol à condition qu'ils supportent ce médicament.

Le métoprolol convient également au traitement des troubles cardiaques fonctionnels accompagnés de palpitations, ainsi qu'au traitement prophylactique de la migraine. Il permet aussi d'atténuer certaines manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie.

Le métoprolol interfère moins que les bêta-bloquants non sélectifs avec la libération d'insuline et le métabolisme des hydrates de carbone. Contrairement aux bêta-bloquants non sélectifs, le métoprolol ne masque que partiellement les symptômes de l'hypoglycémie.

Lors d'études à court terme, il a été démontré que le métoprolol pouvait exercer une influence sur les lipides sanguins, se manifestant par une augmentation des triglycérides et une diminution des acides gras libres. On a parfois observé une légère diminution de la fraction HDL. Cette diminution est toutefois moins prononcée qu'avec les bêta-bloquants non cardiosélectifs. Au cours d'une étude à long terme, une réduction des taux de cholestérol a cependant été démontrée.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Données générales

Par voie orale, le métoprolol est complètement absorbé. En général, on retrouve dans l'urine plus de 95% de la dose administrée, sous forme de métoprolol et de métabolites.

Aux posologies thérapeutiques, les concentrations plasmatiques augmentent en relation linéaire avec la dose. Les pics de concentration plasmatique sont atteints après environ 1,5-2 h avec les comprimés de Metoprolol Teva.

A la suite d'une métabolisation intensive de premier passage, il n'y a que 50% environ d'une dose orale unique qui atteint la circulation systémique. Après administration répétée, ce pourcentage peut atteindre environ 70%. La prise de métoprolol avec de la nourriture peut augmenter de 30 à 40% la biodisponibilité systémique d'une dose orale.

Le métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau du foie, principalement par l'isoenzyme CYP2D6 : deux des métabolites ainsi formés sont des agents bêta1-bloquants mais leur activité est beaucoup plus faible que celle du métoprolol et ils ne semblent pas avoir une influence cliniquement significative.

Bien que les profils plasmatiques du métoprolol montrent une large variabilité interindividuelle, ils présentent néanmoins une bonne reproductibilité individuelle.

Dans l'urine, on retrouve en moyenne 5% de la dose sous forme inchangée. Ce pourcentage peut atteindre 30% dans des cas isolés.

La demi-vie d'élimination du métoprolol est d'environ 3-5 h (valeurs extrêmes : 1 et 9 h). La clairance totale est d'environ 1 l/min. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques varie de 5 à 10%. Il n'existe pas de différence significative dans les concentrations plasmatiques du métoprolol en fonction de l'âge.

La biodisponibilité ou l'excrétion du métoprolol ne sont qu'à peine influencées par une atteinte de la fonction rénale. L'excrétion des métabolites est cependant réduite. On a observé une accumulation significative des métabolites chez des patients dont la vitesse de filtration glomérulaire est d'environ 5 ml/min, mais cette accumulation n'influence pas les propriétés bêta-bloquantes du métoprolol. Une cirrhose du foie peut être la cause d'une augmentation de la biodisponibilité et d'une réduction de la clairance totale du métoprolol. Chez des patients porteurs d'une anastomose portocave, on a trouvé une

clairance totale d'environ 0,3 l/min, et des valeurs de la surface sous la courbe jusqu'à six fois plus élevées que chez les personnes en bonne santé.

Données en relation avec Metoprolol Teva I.V., solution pour injection

Après administration intraveineuse, le métoprolol est très rapidement distribué dans l'organisme, avec une demi-vie qui varie entre 5 et 15 minutes. Une heure après une injection intraveineuse de 20 mg, la concentration plasmatique est d'environ 200 nmol/l.

Aux doses comprises entre 5 et 20 mg, il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et la dose administrée.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des études de reproduction non-cliniques n'ont mis en évidence aucun signe de diminution de la fertilité ou d'effet tératogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Polyvidone  
Carboxyméthylamidon sodique A  
Acide stéarique  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver à température ambiante (15-25°C).

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes de 30, 100 et 200 comprimés, dans un emballage EAV.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE195763

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

- A. Date de première autorisation: 03.11.1998.
- B. Date de dernier renouvellement: 18.10.2004

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

- A. Date de dernière mise à jour du RCP: 08/2023.
- B. Date de l'approbation du RCP: 08/2023.