

Résumé des caractéristiques du produit.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lopresor 100 mg, comprimés

Slow-Lopresor 200mg DIVITABS, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lopresor 100: Métoprolol tartrate 100 mg

Slow-Lopresor 200 DIVITABS: Métoprolol tartrate 200 mg

Excipients:

Lopresor 100 contient de l'huile de ricin.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lopresor 100: comprimés

Slow-Lopresor 200 DIVITABS: comprimés à libération prolongée

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle
- Angine de poitrine (traitement de base, mais pas en cas de crise aiguë).
- Tachyarythmie (surtout chez les patients sans troubles organiques cardiaques): tachycardie supraventriculaire; fibrillation auriculaire, pour ralentir le rythme ventriculaire; extrasystoles ventriculaires.
- Traitement d'entretien après infarctus du myocarde (en l'absence de symptômes d'insuffisance ventriculaire). Les patients pouvant retirer le plus de bénéfice de ce traitement sont ceux qui satisfont aux critères suivants: pouls > 65, tension artérielle systolique > 105 mm Hg, intervalle P-Q < 0,24 sec.
- Hyperthyroïdie (traitement symptomatique).
- Cœur hypercinétique (troubles fonctionnels cardiaques s'accompagnant de palpitations d'origine sympathique).
- Traitement prophylactique de la migraine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Remarques générales

La posologie doit être adaptée à la réaction individuelle. Un effet β -bloquant suffisant ne peut être évalué sur base du pouls au repos, mais seulement sur le pouls à l'effort. L'interruption brusque de la médication peut

provoquer une angine de poitrine grave, un infarctus ou une fibrillation ventriculaire, surtout en cas d'affection myocardique ischémique. Les posologies suivantes sont mentionnées à titre indicatif.

Le comprimé Slow-Lopresor 200 DIVITABS doit être avalé sans être croqué, mais peut être divisé en deux moitiés.

Hypertension

La dose orale journalière est de 100 mg à 200 mg et peut être prise en une seule fois le matin ou en deux prises séparées (le matin et le soir). Si nécessaire, un antihypertenseur supplémentaire peut être prescrit. Les Slow-Lopresor DIVITABS à 200 mg (comprimés à libération prolongée) peuvent être pris une fois par jour, le matin.

Angine de poitrine

La dose orale quotidienne est de 100 mg à 200 mg, en deux prises. Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à maximum 400 mg par jour.

Les Slow-Lopresor DIVITABS à 200 mg (comprimés à libération prolongée) peuvent être pris une fois par jour, le matin.

Tachyarythmie

La dose quotidienne est de 100 mg à 150 mg ; 1/2 comprimé de Lopresor (50 mg), 2 à 3 fois par jour. Dans les cas graves, cette dose peut être augmentée jusqu'à 300 mg par jour ; 1 comprimé (100 mg) 2 à 3 fois par jour.

Traitement d'entretien après un infarctus du myocarde

La posologie recommandée peut être réduite en fonction de l'état hémodynamique du patient.

La dose orale d'entretien est de 200 mg par jour, à répartir en 2 prises. Le traitement sera poursuivi pendant au moins 3 mois.

Les Slow-Lopresor DIVITABS à 200 mg (comprimés à libération prolongée) peuvent être pris une fois par jour, le matin.

La prudence s'impose en ce qui concerne les effets secondaires (bradycardie, hypotension, bloc AV 1er degré, décompensation cardiaque), susceptibles de se présenter chez certains patients.

Hyperthyroïdie (traitement symptomatique)

La dose journalière est de 150 mg à 200mg. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée jusqu'à maximum 400 mg par jour, à répartir en 3 à 4 prises.

Cœur hypercinétique

La dose orale quotidienne est de 100 mg, en une prise, le matin. Si nécessaire, la dose peut être portée à 200 mg par jour, à répartir en 2 prises (matin et soir).

Traitement prophylactique de la migraine

La dose orale quotidienne est de 100 mg par jour, en une prise, le matin. Si nécessaire, la dose peut être portée à 200 mg par jour, à répartir en 2 prises (matin et soir).

Les préparations d'ergotamine et les analgésiques utilisés pour apaiser les crises migraineuses peuvent être administrés concomitamment au traitement prophylactique par le Lopresor.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique n'a été réalisée. La sécurité et l'efficacité de Lopresor 100 et Slow-Lopresor 200 DIVITABS chez la population pédiatrique n'ont pas encore été établies.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale qui prennent du Lopresor 100 ou Slow-Lopresor 200 DIVITABS n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une augmentation significative de la concentration de métoprolol dans le sang se présente. Dès lors, le traitement avec Lopresor 100 ou Slow-Lopresor 200 DIVITABS doit être commencé avec de faibles doses ; la dose sera ensuite augmentée progressivement et prudemment jusqu'à ce que l'effet clinique désiré soit atteint.

Patients âgés (65 ans ou plus)

Un ajustement de la posologie chez les patients âgés qui prennent du Lopresor 100 ou Slow-Lopresor 200 DIVITABS n'est pas nécessaire. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés en raison des effets secondaires qui se produisent plus fréquemment.

Mode d'administration

Les comprimés ne doivent pas être mâchés et doivent être avalés avec un verre d'eau.

Lopresor 100 doit toujours être pris avec de la nourriture. Une fois que le médecin a demandé au patient de prendre Lopresor 100 avant ou pendant le petit déjeuner, le patient doit continuer ce schéma au cours de toute la durée de traitement.

Les comprimés Slow-Lopresor 200 DIVITABS peuvent être pris avec ou sans nourriture, de préférence le matin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au métoprolol et aux dérivés apparentés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux autres β -bloquants (de l'hypersensibilité croisée entre β -bloquants peut survenir)
- Bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Bradycardie sinusale cliniquement manifeste (fréquence cardiaque inférieure à 45 - 50 pulsations par minute)
- Syndrome de dysfonctionnement sinusal
- Trouble grave de la circulation artérielle périphérique
- Choc cardiogénique
- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- Hypotension
- Asthme bronchique grave ou antécédent de bronchospasme grave
- Les patients présentant un infarctus du myocarde avec une fréquence cardiaque de < 45-50 pulsations/min, un intervalle P-R > 0,24 sec, une tension artérielle systolique < 100 mm Hg et/ou une insuffisance cardiaque grave

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections bronchospastiques

En principe, les patients souffrant d'affections bronchospastiques ne devraient pas recevoir de β -bloquants (y compris le métoprolol). Cependant, du fait de sa cardiosélectivité relative, le métoprolol peut être administré avec prudence aux patients souffrant d'affections bronchospastiques légères à modérées et qui ne répondent pas, ou ne peuvent tolérer, d'autres traitements appropriés. Etant donné que la sélectivité β_1 n'est pas absolue, on utilisera la dose de métoprolol la plus faible possible et on administrera conjointement un β_2 -agoniste.

Patients diabétiques

Le métoprolol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré, particulièrement chez ceux qui sont traités par l'insuline ou des antidiabétiques oraux (voir rubrique 4.5). Il convient d'avertir les patients diabétiques du fait que les β -bloquants, y compris le métoprolol, peuvent masquer la tachycardie d'origine hypoglycémique; néanmoins, les autres signes d'hypoglycémie tels que les étourdissements et la transpiration ne sont pas nécessairement inhibés et il peut arriver que la transpiration augmente.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés concomitamment avec des sulfamides hypoglycémifiants. Les patients diabétiques doivent être informés de surveiller attentivement leur glycémie (voir rubrique 4.5).

Système cardiovasculaire

On s'abstiendra d'utiliser les β -bloquants, y compris le métoprolol, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée non traitée (voir rubrique 4.3). Cet état pathologique sera d'abord stabilisé.

En raison de leur effet négatif sur la conduction auriculo-ventriculaire, les β -bloquants (y compris le métoprolol) ne seront utilisés qu'avec prudence chez les patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (voir rubrique 4.3). Si le patient présente une bradycardie croissante (fréquence cardiaque inférieure à 50 - 55 pulsations par minute), diminuer progressivement la posologie ou interrompre progressivement le traitement (voir rubrique 4.3).

Infarctus du myocarde

Si une hypotension significative se produit chez les patients présentant un infarctus du myocarde, le traitement par le métoprolol doit être arrêté immédiatement. L'état hémodynamique du patient et le degré d'ischémie myocardique doivent être identifiées avec précision. Un suivi intensif hémodynamique peut s'avérer nécessaire. Les modalités de traitement nécessaires doivent être fournies. Si l'hypotension est accompagnée d'une bradycardie importante ou d'un bloc auriculo-ventriculaire, le traitement doit être visé à les corriger.

Troubles circulatoires périphériques

Utiliser prudemment le métoprolol en présence de troubles circulatoires touchant les artères périphériques (p. ex. maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), ces états pouvant s'aggraver sous β -bloquants (voir rubrique 4.3).

Phéochromocytome

On associera toujours un α -bloquant au métoprolol en cas de phéochromocytome établi ou suspecté (voir rubrique 4.3), et ce uniquement après que l'alpha-bloquant n'a été administré.

Anesthésie et chirurgie

Un traitement chronique par bêtabloquant ne doit pas être systématiquement interrompu devant une chirurgie majeure. L'altération de la capacité du cœur de pouvoir répondre aux stimuli adrénergiques réflexes, augmente le risque en cas d'anesthésie générale et de procédures chirurgicales. Si une anesthésie générale est requise en cours de traitement par métoprolol, informer l'anesthésiste que le patient reçoit un β -bloquant. Un anesthésique exerçant un effet cardiodépresseur aussi faible que possible sera utilisé (voir rubrique 4.5). Si l'on estime nécessaire d'interrompre le traitement β -bloquant (y compris le métoprolol) avant l'intervention chirurgicale, procéder graduellement et cesser l'administration 48 heures environ avant de procéder à l'anesthésie générale.

Arrêt brutal

Eviter une interruption brusque du traitement par métoprolol, surtout chez les patients atteints de maladie cardiaque ischémique. Pour prévenir une exacerbation de l'angine de poitrine, le dosage doit être graduellement diminué sur une période d'une à trois semaines et, si nécessaire, un traitement substitutif sera institué simultanément.

Réactions anaphylactiques

Les réactions anaphylactiques induites par d'autres agents peuvent revêtir une gravité particulière chez les patients traités par β -bloquants et se montrer résistants aux doses usuelles d'adrénaline. Dans la mesure du possible, éviter les β -bloquants (y compris le métoprolol) chez les patients ayant un risque accru d'anaphylaxie.

Maladie de Prinzmetal

Les β -bloquants sont susceptibles d'accroître le nombre et la durée des crises angineuses chez les patients atteints de maladie de Prinzmetal (variété d'angine de poitrine). Les β_1 -bloquants relativement sélectifs, tels que le métoprolol, peuvent être utilisés chez ces patients, mais seulement avec la plus grande prudence.

Thyréotoxicose

Les β -bloquants masquent certains des symptômes cliniques de thyroétoxicose. C'est pourquoi on surveillera attentivement les fonctions thyroïdiennes et cardiaques lorsque le métoprolol sera administré à des patients atteints ou soupçonnés de thyroétoxicose.

Syndrome oculomucocutané

Le syndrome oculomucocutané complet n'a pas été observé sous métoprolol. Cependant, des éléments de ce syndrome (sécheresse oculaire isolée ou associée occasionnellement à une éruption cutanée) se sont produits. Ces symptômes ont disparu dans la plupart des cas après arrêt du métoprolol. Surveiller attentivement une apparition éventuelle de symptômes oculaires chez les patients et envisager l'arrêt du métoprolol si de tels symptômes apparaissent.

Interactions

Eviter l'administration intraveineuse d'un antagoniste calcique de type vérapamil (phénylalkylamine) aux patients sous métoprolol en raison d'un risque d'arrêt cardiaque (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le métoprolol subit un important métabolisme de premier passage hépatique et il est éliminé principalement au moyen de mécanismes métaboliques hépatiques (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi la cirrhose du foie peut augmenter la biodisponibilité systémique du métoprolol et réduire sa clairance totale, ce qui a pour conséquence une élévation des concentrations plasmatiques.

Patients âgés

La prudence s'impose chez les patients âgés. Une diminution excessive de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut rendre insuffisante l'irrigation sanguine des organes vitaux.

Lopresor 100 contient **de l'huile de ricin et du sodium**.

Huile de ricin peut causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

Lopresor 100 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 observées suite à des associations déconseillées

Antagonistes calciques (utilisation IV)

Les antagonistes calciques du type vérapamil et diltiazem peuvent potentialiser les effets dépressifs des β -bloquants sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la contractilité cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire.

L'administration intraveineuse d'un antagoniste calcique de type vérapamil (phénylalkylamine) aux patients sous métoprolol est interdit en raison d'un risque d'arrêt cardiaque.

Interactions qui peuvent être prises en considération

Interactions ayant un effet sur l'action du métoprolol

Autres antihypertenseurs

Les effets sur la pression artérielle sont additionnels en cas de l'administration concomitante de métoprolol et d'autres antihypertenseurs.

Il convient de surveiller de près les malades traités simultanément par des médicaments provoquant la déplétion des catécholamines, par d'autres β -bloquants (y compris ceux sous forme de gouttes ophtalmiques comme le timolol) ou par des IMAO. En théorie, une hypertension significative peut se produire jusqu'à 14 jours après l'arrêt de l'administration concomitante d'un IMAO irréversible.

Antagonistes calciques (par voie orale)

L'utilisation concomitante d'un antagoniste -adrénergique et un antagoniste calcique peut provoquer une diminution additionnelle de la contractilité du myocarde, suite aux effets chronotropes et inotropes négatifs.

Les patients qui prennent un antagoniste calcique oral du type vérapamil en même temps que le métoprolol, doivent être surveillés de près.

Agents anti-arythmiques

Les anti-arythmiques ont un effet inotrope négatif ainsi qu'un effet sur la conduction auriculo-ventriculaire. Il est possible que les bêtabloquants potentialisent cet effet. L'utilisation concomitante d'amiodarone peut conduire à des effets électrophysiologiques additionnels, y compris la bradycardie, un bloc sinusal et

auriculo-ventriculaire, en particulier chez ces patients qui ont déjà souffert d'un dysfonctionnement sinusal. Les anti-arythmiques tels que quinidine, tocainide, procainamide, ajmaline, amiodarone, flecaïnide et disopyramide peuvent renforcer l'effet du métoprolol sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire.

Nitroglycérine

La nitroglycérine peut potentialiser l'action hypotensive de métoprolol.

Anesthésiques généraux

Certains anesthésiques gazeux peuvent renforcer l'effet cardio-dépressif des bêtabloquants (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2D6

Des inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent augmenter la concentration plasmatique du métoprolol. Une forte inhibition du CYP2D6 change le phénotype en métaboliseur lent (voir rubrique 5.2). Prenez les précautions nécessaires en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 avec le métoprolol.

Des inhibiteurs puissants connus du CYP2D6 sont:

- des antidépresseurs (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, bupropion, clomipramine, désipramine)
- des antipsychotiques (chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, thioridazine)
- des anti-arythmiques (quinidine ou propafénone)
- des médicaments antirétroviraux (ritonavir)
- des antihistaminiques (diphenhydramine)
- des médicaments antipaludiques (hydroxychloroquine ou quinidine)
- des antifongiques (terbinafine)

Hydralazine

En cas d'administration concomitante, l'hydralazine peut inhiber le métabolisme pré-systémique de métoprolol ce qui provoque une concentration augmentée de métoprolol.

Glucosides digitaliques

L'emploi concomitant de glucosides digitaliques peut entraîner une bradycardie excessive et/ou augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Il est conseillé de contrôler le rythme cardiaque et l'intervalle PR.

Sympathomimétiques

L'administration simultanée de sympathomimétiques comme l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la fényléphrine, la fénylpropanolamine et les dérivés xanthine (p.ex. ceux contenus dans les antitussifs, les gouttes nasales et ophtalmiques) avec des bêtabloquants peut augmenter la réponse pressive, ce qui provoque des réactions hypertensives lors d'une inhibition mutuelle de l'effet thérapeutique. Le risque est moindre à doses thérapeutiques avec les bêta1-bloquants sélectifs qu'avec les bêtabloquants non sélectifs.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Le traitement concomitant par un AINS (y compris les inhibiteurs COX-2) avec un bêtabloquant est susceptible de diminuer l'effet antihypertensif du métoprolol, probablement en raison de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et la rétention hydrosodée provoquée par la prise de l'AINS.

Inducteurs enzymatiques hépatiques

Des médicaments inducteurs enzymatiques peuvent influencer la concentration plasmatique du métoprolol. La rifampicine réduit la concentration plasmatique du métoprolol.

Interactions ayant un effet sur l'action d'autres médicaments

Médicaments anti-adrénergiques

L'effet antihypertenseur des alpha-bloquants adrénergiques tels que la guanéthidine, la bétanidine, la réserpine, l'alpha-méthyl dopa ou la clonidine peut être potentialisé par des bêtabloquants.

Les bêtabloquants adrénergiques peuvent également potentialiser l'effet hypotenseur postural d'une dose initiale de prazosine, probablement par la prévention d'une tachycardie réflexe.

Lorsqu'un patient est traité simultanément par métoprolol et clonidine et que cette dernière doit être interrompue, il convient d'arrêter le métoprolol plusieurs jours avant la clonidine, parce que l'hypertension pouvant faire suite à l'arrêt de la clonidine peut être renforcée chez les patients recevant un traitement bêtabloquant.

Médicaments hypoglycémiants et insuline

Des bêtabloquants peuvent perturber la réponse hémodynamique normale à l'hypoglycémie et peuvent augmenter la pression artérielle et provoquer une bradycardie sévère. Un traitement β -bloquant peut s'accompagner d'une hypoglycémie accrue ou prolongée chez les diabétiques utilisant l'insuline. Les β -bloquants peuvent aussi antagoniser les effets hypoglycémiants des sulfonylurées. Les risques d'interférence de ce genre sont moindres pour un médicament β 1-sélectif tel que le métoprolol que pour un β -bloquant non sélectif. Cependant, les diabétiques traités par métoprolol seront surveillés de près afin de contrôler le taux de glucose (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfamides hypoglycémiants peut augmenter le risque d'hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Lidocaïne (xylocaïne)

Le métoprolol peut diminuer la clairance de la lidocaïne, ce qui accroît les effets de celle-ci.

Prazosine

L'hypotension orthostatique aiguë que peut éventuellement provoquer une dose initiale de prazosine, peut augmenter d'intensité chez les patients prenant déjà un β -bloquant (y compris le métoprolol).

Alcaloïdes de l'ergot

L'administration concomitante de bêtabloquants peut renforcer les effets vasoconstricteurs des alcaloïdes de l'ergot.

Dipyridamole

Le traitement par bêtabloquants doit être interrompu avant que le dipyridamole puisse être administré. Il faut surveiller attentivement le rythme cardiaque quand le dipyridamole soit injectée.

Alcool

Le métoprolol peut modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience sur l'utilisation de métoprolol chez la femme enceinte est limitée. Cependant, les β -bloquants sont susceptibles de réduire l'irrigation du placenta.

Des études sur des animaux ont montré une toxicité sur la reproduction.

Lopresor 100 ni Slow-Lopresor 200 DIVITABS ne peuvent être administrés pendant la grossesse que quand la condition clinique de la mère nécessite un traitement avec le métoprolol. Quand le métoprolol est administré pendant la grossesse, il convient d'utiliser la dose la plus faible possible, et il faut considérer l'arrêt du traitement au moins 2 à 3 jours avant l'accouchement afin d'éviter une augmentation de la contractilité utérine et toute complication néonatale due aux effets des β -bloquants (p.ex. bradycardie, hypoglycémie).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

De petites quantités de métoprolol sont secrétées dans le lait maternel : aux doses thérapeutiques, un enfant consommant un litre de lait maternel par jour reçoit moins de 1 mg de métoprolol. Néanmoins, les enfants allaités au lait maternel seront surveillés de près quant aux signes de β -blocage.

Métoprolol est excrété dans le lait humain à un point tel que les effets sur les nouveau-nés / nourrissons allaités sont susceptibles.

L'utilisation du métoprolol pendant l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité

L'effet du métoprolol sur la fertilité n'a pas été établi chez l'être humain.

Aux doses thérapeutiques, le tartrate de métoprolol a un effet sur la spermatogenèse chez le rat mâle (voir rubrique 5.3).

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

Lopresor 100 et Slow-Lopresor 200 DIVITABS peuvent provoquer des étourdissements, de la fatigue ou des troubles de la vue (voir rubrique 4.8) et peuvent avoir une influence négative sur l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans des essais cliniques (Tableau 1) sont présentés selon la classe de système d'organe MEDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, dont les effets indésirables les plus fréquents en premier lieu. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie correspondant à l'affichage de la fréquence est basée sur la convention suivante (CIOMS III):

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportées dans des études cliniques

MedDRA Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologique et du système lymphatique	très rare	thrombocytopénie
Affections psychiatriques	rare	nervosité, anxiété, dépression, cauchemars
	très rare	amnésie/troubles de mémoire, désorientation, troubles de la personnalité, hallucinations
Affections du système nerveux	fréquent	étourdissements, céphalée
	rare	réduction de la vivacité d'esprit, somnolence ou insomnie, paresthésies
Affections oculaires	très rare	troubles de la vision (e.g. vision floue), sécheresse oculaire, irritation oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	très rare	acouphènes, troubles de l'ouïe (e.g. hypoacousie ou surdité - à des doses supérieures à la dose recommandée)
Affections cardiaques	fréquent	bradycardie
	rare	Insuffisance cardiaque, arythmie, palpitations, décompensation cardiaque
	très rare	troubles de la conduction cardiaque, douleur précordiale
Affections vasculaires	fréquent	hypotension orthostatique (éventuellement accompagnée de syncope)
	rare	œdème, maladie de Raynaud
	très rare	gangrène (chez les patients souffrant de maladie vasculaire périphérique grave)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquent	dyspnée d'effort
	rare	bronchospasme (pouvant survenir chez des patients sans antécédents de bronchopneumopathie obstructive)
	très rare	rhinite
Affections gastro-intestinales	fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale
	rare	diarrhée ou constipation
	très rare	sécheresse buccale, fibrose rétropéritonéale (la relation au métoprolol n'a pas encore été définitivement établie)
Affections hépatobiliaires	très rare	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rare	éruption cutanée (urticairique, lésions cutanées psoriasiformes et dystrophiques)
	très rare	photosensibilité, transpiration accrue, alopecie, aggravation du psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	rare	crampes musculaires
	très rare	arthrite
Affections des organes de reproduction et du sein	très rare	troubles de la puissance sexuelle et de la libido, maladie de La Peyronie (la relation au métoprolol n'a pas encore été définitivement établie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	fatigue

Investigations	très rare	accroissement pondéral, résultats anormaux des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique
----------------	-----------	---

Les effets indésirables suivants ont été tirés de l'expérience avec Lopresor 100 ou Slow-Lopresor 200 DIVITABS après leur commercialisation, au moyen de rapports spontanés et des cas décrits dans la littérature. Puisque ces réactions sont signalées volontairement, viennent d'une population de taille incertaine et dépendent de divers facteurs, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable et dès lors, elles sont mises dans la catégorie « fréquence indéterminée ». Les effets indésirables sont repris selon la classe de système d'organe MEDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2: Effets indésirables rapportés spontanément et dans la littérature (avec une fréquence indéterminée)

MedDRA Classe de système d'organe	Effet indésirable
Investigations	Augmentation des triglycérides dans le sang, réduction des Lipoprotéines de Haute Densité (HDL) dans le sang

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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Une intoxication due à un surdosage de métoprolol peut entraîner une hypotension grave, une bradycardie sinusale, un bloc auriculo-ventriculaire, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, un arrêt cardiaque, des bronchospasmes, une altération de la conscience (ou même coma), des convulsions, des nausées, des vomissements, une cyanose et de décès.

Les signes et symptômes sont accentués par la prise concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques.

Les premiers symptômes de surdosage sont observés 20 minutes à 2 heures après l'ingestion du métoprolol. Les effets d'un surdosage massif peuvent persister pendant plusieurs jours, malgré la diminution des concentrations plasmatiques.

Traitement

L'hospitalisation est recommandée, généralement dans un service de soins intensifs, afin de pouvoir suivre continuellement la fonction cardiaque, les gaz sanguins et les caractéristiques biochimiques du sang. Si nécessaire, recourir aux mesures de soutien urgentes, telles que la respiration artificielle ou la stimulation électrique du cœur. Même les patients dont l'état apparent est bon et qui ont pris une surdose modérée seront étroitement surveillés pendant au moins 4 heures, afin de déceler l'apparition de signes d'intoxication.

En cas de surdosage mettant la vie en danger, induire un vomissement ou procéder à un lavage d'estomac (si l'on se trouve dans les 4 heures qui suivent l'ingestion du métoprolol) et/ou administrer du charbon activé, afin d'éliminer le médicament du tube digestif. L'hémodialyse n'est pas en mesure de contribuer efficacement à l'élimination du métoprolol.

D'autres symptômes cliniques d'un surdosage doivent être traités selon les méthodes habituelles dans une unité de soins intensifs.

Un phénomène de sevrage aux β -bloquants peut se produire après surdosage (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: β -bloquant cardio-sélectif

Code ATC: C07AB02

Mécanisme d'action

Le métoprolol est un β -bloquant cardiosélectif, ce qui signifie qu'il agit sur les récepteurs β_1 -adrénergiques (qui sont principalement localisés dans le cœur) à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires au blocage des récepteurs β_2 -adrénergiques (qui sont surtout localisés dans les bronches et les vaisseaux périphériques). Il ne présente ni effet stabilisant de membrane ni activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI).

Effets pharmacodynamiques :

Le métoprolol atténue ou inhibe l'effet cardiotonifiant des catécholamines, ce qui se traduit par une diminution de la fréquence, de la contractilité et du débit cardiaques. Le métoprolol exerce un effet antihypertenseur, aussi bien en orthostatisme qu'en décubitus. Il réduit également l'élévation de la pression artérielle survenant en réponse à l'exercice. Le traitement par le métoprolol induit initialement une élévation de la résistance vasculaire périphérique, qui se normalise, ou dans certains cas s'abaisse, en cas d'administration prolongée. Comme pour tous les β -bloquants, le mécanisme précis de l'effet antihypertensif du métoprolol n'est pas complètement élucidé. Pourtant, la diminution à long terme de la pression artérielle observée sous métoprolol semble accompagner la diminution progressive de la résistance vasculaire périphérique.

Chez les patients souffrant d'angine de poitrine, le métoprolol réduit la fréquence et la gravité des épisodes ischémiques et améliore la tolérance à l'effort. Ces effets bénéfiques pourraient être dus à une diminution de la demande d'oxygène myocardique suite à la réduction de la fréquence cardiaque et de la contractilité myocardique.

Chez les patients souffrant de tachycardie supraventriculaire, de fibrillation auriculaire, d'extrasystoles ventriculaires ou d'autres arythmies ventriculaires, le métoprolol normalise la fréquence cardiaque. Cet effet

antiarythmique repose principalement sur une inhibition de l'automatisme des cellules de commande du cœur et sur une prolongation du temps de conduction auriculoventriculaire.

Chez les patients souffrant d'infarctus myocardiques avérés ou présumés, le métoprolol réduit la mortalité. Cet effet peut probablement être attribué à une diminution de l'incidence des arythmies ventriculaires graves ainsi qu'à une limitation de la taille de l'infarctus. On a également montré que le métoprolol réduit l'incidence des récurrences non létales d'infarctus du myocarde.

Grâce à son effet β -bloquant, le métoprolol convient au traitement des troubles fonctionnels cardiaques s'accompagnant de palpitations, à la prévention de la migraine ainsi qu'en tant que médication d'appoint dans l'hyperthyroïdie.

Un traitement à long terme par métoprolol peut diminuer la sensibilité à l'insuline. Cependant, le métoprolol interfère moins que les β -bloquants non cardiosélectifs dans la sécrétion d'insuline et dans le métabolisme glucidique.

Lors d'études à court terme, il a été démontré que le métoprolol peut modifier le profil lipidique sanguin. Il peut provoquer une élévation des triglycérides et une réduction des acides gras libres. Dans certains cas, on a observé un léger abaissement de la fraction HDL, ce dernier effet étant toutefois moins prononcé qu'avec les β -bloquants non cardiosélectifs. Dans une étude à long terme (plusieurs années), on a également constaté que le métoprolol abaisse le taux sanguin de cholestérol.

Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont montré qu'au moins 30% de l'activité du récepteur de l'antagoniste β_1 est nécessaire pour obtenir le moindre effet pharmacodynamique. Ceci correspond à 45 nmol/L de métoprolol dans le plasma.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après prise orale d'un comprimé Lopresor, le métoprolol est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus intestinal. Le médicament est résorbé à tous les niveaux de l'intestin. Avec les comprimés Slow-Lopresor, l'absorption du métoprolol est plus lente, mais la disponibilité du métoprolol est similaire en comparaison aux comprimés classiques.

Les pics plasmatiques sont atteints après environ 1,5 à 2 heures avec les comprimés Lopresor et après 4 à 5 heures avec les comprimés à libération prolongée Slow-Lopresor.

Les concentrations plasmatiques de métoprolol augmentent de façon approximativement linéaire pour des doses s'échelonnant entre 50 et 200 mg. Suite à une importante élimination de premier passage hépatique, seulement environ 50 % d'une dose orale unique de métoprolol atteignent la circulation générale.

Le degré d'élimination présystémique varie individuellement en raison des différences génétiques affectant le métabolisme oxydatif. Bien que les profils plasmatiques présentent une grande variabilité interindividuelle, ils sont reproductibles chez un même individu. Lors d'administration répétée, le pourcentage de la dose disponible au plan systémique est environ 40 % plus élevé qu'après une dose unique (où il atteint 70 % environ). Cela pourrait être dû à la saturation partielle du métabolisme de premier passage hépatique, ou à la clairance réduite résultant d'une diminution du flux sanguin hépatique.

L'ingestion avec des aliments peut accroître de 20 à 40 % environ la biodisponibilité systémique d'une dose orale unique.

Distribution

Le métoprolol est rapidement distribué et réparti sur l'ensemble du corps, le volume de distribution observé allant de 3,2 à 5,6 l/kg. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{ss}) chez les métaboliseurs rapides (4,84 l/kg) est relativement plus élevé que chez les métaboliseurs lents (2,83 l/kg).

La demi-vie est indépendante de la dose et elle ne varie pas après administration répétée. Le taux de liaison du métoprolol aux protéines est d'environ 10%. Le métoprolol traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Chez les patients hypertendus, les concentrations de métoprolol dans le liquide céphalo-rachidien sont similaires aux concentrations plasmatiques.

Le métoprolol n'est pas un substrat significatif de P-glycoprotéine. Ceci indique que la variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique du métoprolol est principalement due au métabolisme du CYP2D6.

Biotransformation

Le métoprolol est considérablement métabolisé au niveau du foie par les enzymes du système cytochrome-P450.

Le métoprolol est métabolisé principalement par alpha-hydroxylation, O-déméthylation et une désamination oxydative. L'alpha-hydroxylation du métoprolol est stéréo-sélective.

Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme polymorphe CYP450 2D6. Le métabolisme qui dépend du CYP450 2D6 de métoprolol semble avoir peu d'influence sur le profil de tolérance ou de sécurité du médicament.

Aucun des métabolites du métoprolol ne contribue de façon significative à l'effet β -bloquant.

Elimination

La demi-vie d'élimination du métoprolol est en moyenne de 3 à 4 heures. Chez les métaboliseurs lents, la demi-vie peut aller jusqu'à 7 à 9 heures. Après une administration orale unique de 100 mg de métoprolol, la clairance moyenne était de 31, 168 et 367 l/h chez les patients ayant un métabolisme lent, rapide ou ultrarapide, respectivement.

La clairance rénale des stéréo-isomères ne montre pas d'élimination stéréo-sélective dans le rein.

On retrouve environ 95% de la dose dans les urines. Chez la majorité des sujets (métaboliseurs rapides), moins de 5 % de la dose orale se retrouve sous forme inchangée dans les urines. Chez les métaboliseurs lents, jusqu'à 30% de la dose orale peut être excrétée sous forme inchangée.

Biodisponibilité dose-dépendante

Le métoprolol a un métabolisme pré-systémique saturable, ce qui conduit à une augmentation non proportionnelle de la biodisponibilité à dose élevée. Cependant, une disponibilité dose-dépendante est attendue avec les comprimés à libération prolongée.

Effet des aliments

La nourriture semble augmenter l'absorption du métoprolol, ce qui peut s'exprimer au début du traitement comme une légère augmentation de la concentration plasmatique maximale. Il n'a pas d'effet important sur la clairance ou le temps de la concentration plasmatique maximale (T_{max}). Afin de réduire les variations individuelles, il est recommandé de toujours prendre Lopresor 100 en même temps que des aliments. Une fois que le médecin a demandé au patient de prendre Lopresor 100 avant ou pendant le petit déjeuner, le patient doit continuer ce schéma au cours de toute la durée de traitement.

Les comprimés Slow-Lopresor 200 DIVITABS peuvent être pris avec ou sans nourriture, de préférence le matin.

Populations particulières

Patient âgés

Chez les patients âgés, une concentration plasmatique légèrement élevée peut être mesurée, parce que le métoprolol est moins métabolisé et la circulation hépatique est plus faible chez les personnes âgées. Néanmoins, l'augmentation n'est pas importante ni pertinente sur le plan thérapeutique.

Le métoprolol ne s'accumule pas après des doses répétées et un ajustement de la posologie chez les patients âgés n'est pas nécessaire.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de métoprolol. Cependant, l'accumulation de l'un des métabolites moins actifs de métoprolol est possible chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 5 ml/min, mais cette accumulation n'a pas d'effet sur les propriétés bêtabloquants du métoprolol. En général, les patients qui présentent une insuffisance rénale peuvent être traités avec une dose normale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Comme le métoprolol est éliminé principalement par le foie, une insuffisance hépatique peut influencer la pharmacocinétique du métoprolol. La demi-vie d'élimination du métoprolol est significativement prolongée (jusqu'à 7,2 h) chez les patients présentant une insuffisance hépatique et elle dépend de la sévérité de la condition.

Patients atteints des maladies inflammatoires

Les conditions inflammatoires n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique du métoprolol.

Patients souffrant d'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie peut augmenter la clairance présystémique du métoprolol.

Différences ethniques

Le métabolisme oxydatif du métoprolol est déterminé génétiquement, avec une contribution majeure de l'isoforme polymorphe 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). On voit de grandes différences ethniques dans l'apparition du phénotype du métabolisme lent. Le métabolisme lent affecte 7% des Caucasiens et moins de 1% de la population asiatique. Chez les patients ayant un métabolisme lent du CYP2D6, les concentrations plasmatiques de métoprolol sont supérieures comparées avec les patients ayant un métabolisme normal du CYP2D6.

Sexe

Il n'existe aucune preuve que l'élimination serait différente entre l'homme et la femme. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire en fonction du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

Des études par rapport à la toxicité pour la reproduction ont montré ce qui suit :

La recherche dans le domaine de la toxicologie des fonctions de reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'a pas révélée de potentiel tératogène pour le tartrate de métoprolol. Une toxicité sur l'embryon et/ou le fœtus a été démontré chez le rat et le lapin à partir d'une dose de 50 mg/kg chez le rat et de 25 mg/kg chez le lapin, en l'absence de toxicité maternelle.

Les doses auxquelles les effets ont été observés correspondent à des niveaux d'exposition similaires à des niveaux d'exposition cliniques.

Les effets comprennent un nombre plus petit d'œufs fécondés qui pourraient se fixer, une réduction du nombre de fœtus viables et/ou une diminution de la survie postnatale. Chez le rat, le tartrate de métoprolol a été associé avec un impact néfaste réversible sur la spermatogenèse (une diminution des niveaux de testostérone, des testicules, de l'épididyme, du poids de la vésicule séminale, du nombre et de la motilité des spermatozoïdes) à partir d'une dose orale de 3,5 mg/kg, ce qui correspond à un niveau 10 fois inférieur au niveau maximal d'exposition humaine. A des doses légèrement plus élevées, une augmentation en tête de sperme et des anomalies de queue et des changements histopathologiques dans les testicules ont également été observés.

Les résultats du poids des organes de reproduction n'ont pas été signalés dans les études de toxicité répétées de la dose en utilisant des doses beaucoup plus élevées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients****Lopresor 100 comprimés:**

la silice colloïdale anhydre, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le carboxyméthylamidon sodique, l'hypromellose, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, le talc et le dioxyde de titane (E 171)

Slow-Lopresor 200 DIVITABS:

la silice colloïdale anhydre, la cellulose microcristalline, l'hydrogénophosphate de calcium, l'Eudragit, le stéarate de magnésium, l'hypromellose, le palmitostéarate glycérique, le polysorbate 80, le talc, le dioxyde de titane (E 171) et l'oxyde de fer jaune (E 172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Lopresor 100 : 5 ans

Slow-Lopresor 200 Divitabs: 5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Lopresor 100 : Conserver à l'abri de l'humidité.

Slow-Lopresor 200 Divitabs: Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lopresor 100 : conditionnements de 30 et 100 comprimés à 100 mg
plaquettes multicouches en ALU/PVC ou ALU/PVC/PVDC
Slow-Lopresor 200 Divitabs: conditionnements de 28 et 56 comprimés à libération prolongée sécables
à 200 mg plaquettes multicouches en Alu/PVC ou Alu/PVC/PVDC

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 MARCHE

Daiichi Sankyo Belgium S.A.
Boulevard de France, 3-5
B-1420 Braine-l'Alleud
Tel : +32-(0)2 227 18 80
info@daiichi-sankyo.be

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lopresor 100, comprimés	BE106434
Slow-Lopresor 200 DIVITABS, comprimés à libération prolongée	BE115464

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

Date de première autorisation :
Lopresor 100: 22 décembre 1976
Slow-Lopresor 200 DIVITABS : 26 août 1980

Date de dernier renouvellement : 13 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026
Date d'approbation : 03/2026