

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉ AUX PATIENTS

^{Pr}**AA-METOPROLOL SR**

Comprimés de tartrate de métoprolol à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée de 100 mg et de 200 mg pour administration orale

Norme maison

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date de révision :
12 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262717

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation du produit	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	27
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	32
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
14	ESSAIS CLINIQUES	33
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	41
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hypertension

AA-METOPROLOL SR (tartrate de métoprolol) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée. Il est habituellement associé à d'autres antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques), mais on peut cependant l'utiliser seul comme traitement initial chez les patients qui, selon l'avis du médecin, doivent prendre un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique.

L'administration de tartrate de métoprolol s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique, et cette association est généralement plus efficace que l'administration du tartrate de métoprolol seul. L'expérience limitée dans l'emploi du tartrate de métoprolol avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une incompatibilité.

L'utilisation d'AA-METOPROLOL SR n'est pas recommandée pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

AA-METOPROLOL SR est indiqué pour le traitement à long terme de l'angine de poitrine consécutive à une cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

AA-METOPROLOL SR est indiqué dans le traitement des patients dont l'état hémodynamique est stable et qui présentent un infarctus aigu du myocarde confirmé ou soupçonné, afin de réduire le taux de mortalité cardiovasculaire.

Chez les patients dont l'infarctus du myocarde a été confirmé, le traitement oral peut commencer dans les 3 à 10 jours suivant l'événement aigu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il n'existe pas de données sur les avantages d'une instauration plus tardive du traitement.

Des essais cliniques ont révélé que les patients dont l'infarctus du myocarde n'avait pas été confirmé n'ont retiré aucun bienfait du traitement précoce par le tartrate de métoprolol.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre AA-METOPROLOL SR aux personnes âgées. Une diminution marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner un apport sanguin inadéquat des organes vitaux.

2 CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant ou d'autres bêtabloquants (la sensibilité croisée entre les bêtabloquants peut se produire). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

AA-METOPROLOL SR (tartrate de métoprolol) est contre-indiqué chez les patients atteints des affections suivantes :

- Bradycardie sinusale
- Maladie du sinus
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré
- Insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire
- Insuffisance cardiaque manifeste
- Choc cardiogénique
- Troubles graves de la circulation artérielle périphérique
- Utilisation d'anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique (p. ex. l'éther)
- Phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha

Patients ayant subi un infarctus du myocarde – Autres contre-indications

AA-METOPROLOL SR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une fréquence cardiaque de < 45 battements par minute; un bloc cardiaque important supérieur au premier degré (espace PR \geq 0,24 s); une tension artérielle systolique de < 100 mm Hg; ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- AA-MÉTOPROLOL SR n'est offert qu'en comprimés à libération prolongée de 100 mg et 200 mg.

Comprimés AA-METOPROLOL SR à libération prolongée

- On doit toujours commencer le traitement et établir la dose à l'aide des comprimés de tartrate de métoprolol ordinaires. Les préparations à libération prolongée (SR) peuvent être préférables durant le traitement d'entretien en raison de la commodité de l'administration une fois par jour. Les comprimés AA-METOPROLOL SR doivent être pris le matin et avalés entiers.
- AA-METOPROLOL SR à 100 mg est destiné à des doses d'entretien chez les patients devant prendre 100 mg de tartrate de métoprolol par jour.
- AA-METOPROLOL SR à 200 mg est destiné à des doses d'entretien chez les patients devant prendre 200 mg de tartrate de métoprolol par jour.

Résidu de comprimé dans les fèces : après que la substance active a été diffusée hors du noyau insoluble du comprimé AA-METOPROLOL SR, le résidu de comprimé est excrété sous forme ramollie et peut se trouver dans les fèces.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Hypertension

Le tartrate de métoprolol est habituellement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir [1 INDICATIONS](#)).

Il faut toujours adapter la dose aux besoins particuliers de chaque patient, conformément aux directives ci-dessous.

Le traitement par le tartrate de métoprolol doit être instauré à des doses de 50 mg deux fois par jour. Si aucune réponse adéquate n'est observée après une semaine, augmenter la dose à 100 mg deux fois par jour. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne par paliers de 100 mg à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à un maximum de 200 mg deux fois par jour, qui ne devrait pas être dépassé. La dose d'entretien habituelle se situe entre 100 et 200 mg par jour.

Lorsque le tartrate de métoprolol est associé à un autre antihypertenseur déjà administré, commencer le traitement à raison de 50 mg deux fois par jour. Après une ou deux semaines, si cela s'avère nécessaire, on peut augmenter la posologie quotidienne par paliers de 100 mg à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à ce que la tension artérielle soit bien maîtrisée.

Compte tenu des interactions entre le tartrate de métoprolol et les aliments, on recommande d'administrer le médicament avec un repas ou immédiatement après (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les comprimés AA-METOPROLOL SR doivent être pris une fois par jour, le matin.

Angine de poitrine

La dose recommandée de tartrate de métoprolol en cas d'angine de poitrine varie entre 100 et 400 mg par jour, en doses fractionnées. Amorcer le traitement à raison de 50 mg deux fois par jour pendant la première semaine. Si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante, augmenter la dose quotidienne de 100 mg la semaine suivante. La dose d'entretien habituelle est de 200 mg par jour. S'il faut augmenter encore plus la dose, procéder à une évaluation du patient toutes les semaines et augmenter la dose par paliers de 100 mg jusqu'à un maximum de 400 mg par jour, en deux ou trois doses fractionnées. Il ne faut pas dépasser la dose de tartrate de métoprolol de 400 mg/jour.

Les comprimés AA-METOPROLOL SR doivent être pris une fois par jour, le matin.

Infarctus du myocarde

En plus des contre-indications habituelles :

SEULS LES PATIENTS CHEZ QUI ON SOUPÇONNE UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ET QUI RÉPONDENT AUX CRITÈRES SUIVANTS SONT ADMISSIBLES AU TRAITEMENT DÉCRIT CI-DESSOUS :

Tension artérielle systolique	≥ 100 mm Hg
Fréquence cardiaque*	≥ 45 battements par minute
Espace PR	< 0,24 seconde
Râles*	< 10 cm
Circulation périphérique adéquate	

* Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre du métoprolol par voie intraveineuse à des patients dont la fréquence cardiaque se situe entre 45 et 60 battements/min ou dont les râles pulmonaires sont inférieurs à 10 cm.

Interrompre le traitement lorsque la fréquence cardiaque du patient baisse au-dessous de 45 battements/min ou lorsque la tension artérielle systolique baisse en dessous de 100 mm Hg.

Traitement précoce

AA-METOPROLOL SR ne doit pas être employé comme traitement précoce.

Au cours de la phase précoce d'un infarctus aigu du myocarde confirmé ou soupçonné, on peut instaurer le traitement par le tartrate de métoprolol dès que possible après l'arrivée du patient à l'hôpital. Un tel traitement doit être instauré dans une unité de soins coronariens ou une unité similaire immédiatement après la stabilisation de l'état hémodynamique du patient.

Le traitement à cette phase précoce de l'infarctus doit commencer par l'administration par voie intraveineuse de trois injections en bolus de tartrate de métoprolol, de 5 mg chacune. Les injections doivent être administrées à intervalles d'environ 2 minutes. Pendant l'administration

par voie intraveineuse du tartrate de métoprolol, il faut surveiller attentivement la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le tracé de l'électrocardiogramme. Si l'une des injections est associée à des effets cardiovasculaires indésirables, interrompre immédiatement l'administration par voie intraveineuse, surveiller le patient de près et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Chez les patients qui tolèrent bien la dose par voie intraveineuse complète (15 mg), commencer à administrer les comprimés de tartrate de métoprolol à raison de 50 mg toutes les 6 heures, 15 minutes après la dernière dose par voie intraveineuse, et poursuivre le traitement pendant 48 heures. Par la suite, administrer aux patients une dose d'entretien de 100 mg deux fois par jour (voir la section [Traitement tardif](#) ci-dessous).

Chez les patients qui semblent ne pas tolérer la dose par voie intraveineuse complète, commencer le traitement à raison de 25 mg ou 50 mg toutes les 6 heures (selon le degré d'intolérance), 15 minutes après la dernière dose par voie intraveineuse ou dès que leur état clinique le permet. Chez les patients présentant une intolérance grave, le traitement par le tartrate de métoprolol doit être interrompu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitement tardif (seulement chez les patients dont l'infarctus du myocarde a été confirmé)

Les patients présentant des contre-indications au traitement au cours de la phase précoce de l'infarctus du myocarde, les patients semblant ne pas tolérer le traitement précoce complet et les patients chez qui le médecin souhaite retarder le traitement pour toute autre raison doivent commencer à prendre des comprimés de tartrate de métoprolol à 100 mg deux fois par jour, dès que leur état clinique le permet. Le traitement peut commencer dans les trois à dix jours suivant l'événement aigu. Le traitement doit se poursuivre pendant au moins trois mois. Bien que l'efficacité du traitement par le tartrate de métoprolol au-delà de 6 mois n'ait pas été établie de façon concluante, les données provenant d'études menées sur d'autres bêtabloquants semblent indiquer que le traitement devrait se poursuivre pendant un à trois ans.

Populations particulières

Patients pédiatriques

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité du tartrate de métoprolol n'ont pas été établies chez les enfants.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de tartrate de métoprolol en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il faut faire preuve de prudence et exercer une surveillance régulière de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique

Les concentrations sanguines de tartrate de métoprolol sont susceptibles d'augmenter considérablement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Par conséquent, il faut amorcer le traitement par le tartrate de métoprolol < faible dose et augmenter celle-ci graduellement et prudemment en fonction de la réponse clinique et de la surveillance de l'innocuité. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave doivent être traités avec prudence, c'est-à-dire avec des doses initiales et d'entretien plus faibles et une surveillance régulière de la fonction hépatique, car ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques ou indésirables des médicaments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Patients âgés (> 65 ans)

Le tartrate de métoprolol doit être administré avec prudence chez les patients âgés en raison de la probabilité accrue d'événements indésirables. Des doses de départ et d'entretien plus faibles et la surveillance de l'innocuité sont recommandées chez ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Pour administration orale.

Les comprimés AA-METOPROLOL SR doivent être avalés entiers sans être mâchés, de préférence avec ou immédiatement après un repas. Les comprimés AA-METOPROLOL SR doivent être pris le matin.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'AA-METOPROLOL SR, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Toutefois, s'il est l'heure de prendre la dose suivante, il faut sauter la dose oubliée. Le patient ne doit pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les signes les plus fréquents d'un surdosage par un bêtabloquant sont l'hypotension, la bradycardie, l'insuffisance cardiaque congestive, l'infarctus du myocarde, le bronchospasme et l'hypoglycémie. Le surdosage peut également entraîner un bloc auriculo-ventriculaire, un choc cardiogénique et un arrêt cardiaque et, dans certains cas, des troubles de la conscience (ou même le coma), des convulsions, des nausées, des vomissements, une cyanose et la mort.

L'ingestion concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques peut aggraver les signes et les symptômes.

Les premières manifestations du surdosage ont lieu de 20 minutes à 2 heures après l'administration du médicament.

Prise en charge

En cas de surdosage, toujours cesser le traitement par le tartrate de métoprolol, hospitaliser le patient et le surveiller de près. Provoquer des vomissements ou faire un lavage gastrique pour éliminer la quantité de médicament encore présente dans l'estomac.

D'autres manifestations cliniques de surdose doivent être prises en charge selon les symptômes, en fonction des méthodes modernes de soins intensifs.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Bradycardie et hypotension : Commencer par administrer 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse. Si aucun effet satisfaisant n'est obtenu, la norépinéphrine ou la dopamine peuvent être administrées après un traitement antérieur par l'atropine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant l'utilisation de l'épinéphrine chez des patients sous bêtabloquants). En cas d'hypoglycémie, on peut administrer du glucagon (1 à 10 mg).

Bloc cardiaque (de deuxième ou de troisième degré) : isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

1. Insuffisance cardiaque congestive : traitement classique.
2. Bronchospasme : aminophylline par voie intraveineuse ou un agoniste des récepteurs bêta₂.
3. Hypoglycémie : glucose intraveineux.

On doit se rappeler que le tartrate de métoprolol est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, par conséquent, on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol inhibent plusieurs effets d'une dose excessive de tartrate de métoprolol. Il ne faut cependant pas négliger les complications liées à un excès d'isoprotérénol, comme l'hypotension et la tachycardie.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée, 100 et 200 mg	Acide stéarique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
		de fer rouge (comprimé à 100 mg seulement), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

AA-METOPROLOL SR à 100 mg : Chaque comprimé pelliculé brun orangé, rond, biconvexe et portant l'inscription « APO » d'un côté et « SR » au-dessus de « M100 » de l'autre côté contient 100 mg de tartrate de métoprolol. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

AA-METOPROLOL SR à 200 mg : Chaque comprimé pelliculé jaune pâle, rond, biconvexe et portant l'inscription « APO » d'un côté et « SR » au-dessus de « M200 » de l'autre côté contient 200 mg de tartrate de métoprolol. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Interruption brusque

Il faut avertir les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'hypertension de ne pas arrêter brusquement le traitement par le tartrate de métoprolol. On a signalé, chez ces patients, des cas d'exacerbation grave de l'angine, des cas d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires quand le traitement par les bêtabloquants était brusquement interrompu. Ces deux dernières complications peuvent se manifester avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsque l'arrêt du tartrate de métoprolol est prévu chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou ayant déjà subi un infarctus du myocarde, il faut réduire graduellement la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines et surveiller le patient de très près. Il importe de maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas les plus urgents, il faut interrompre le traitement par le tartrate de métoprolol en procédant par paliers, et surveiller le patient encore plus étroitement. En cas d'aggravation marquée de l'angine ou d'insuffisance cardiaque aiguë, on recommande de réinstaurer le traitement par le tartrate de métoprolol rapidement, du moins temporairement.

Il faut avertir les patients doivent de ne pas interrompre ou arrêter le traitement sans l'avis du médecin. Puisque la coronaropathie est fréquente et pourrait ne pas être détectée, il est prudent de ne pas interrompre brusquement le traitement par le tartrate de métoprolol, même chez les patients traités uniquement pour l'hypertension.

Fonction cardiovasculaire

Appareil cardiovasculaire : La plus grande prudence est de mise lorsqu'on administre le tartrate de métoprolol à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le fonctionnement circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition qu'entraînent les bêtabloquants comporte toujours le risque de déprimer encore plus la contractilité myocardique et de déclencher ainsi

une insuffisance cardiaque. L'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'effet inotrope négatif du tartrate de métoprolol lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs de ces deux médicaments sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Cela s'applique également aux associations avec des inhibiteurs calciques de type vérapamil ou à certains antiarythmiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque ou à l'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mm Hg). Par conséquent, aux premiers signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque imminente, on doit procéder à une digitalisation complète ou à l'administration d'un diurétique, ou les deux, et surveiller attentivement la réponse du patient. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation appropriée et un traitement par un diurétique, il faut réduire le traitement par le tartrate de métoprolol ou l'arrêter.

Bradycardie sinusale grave : Une bradycardie sinusale grave peut se produire après le blocage des récepteurs β_{1} -adrénergiques par le tartrate de métoprolol en raison d'une activité vagale non entravée. Très rarement, un trouble préexistant de la conduction auriculo-ventriculaire d'intensité moyenne peut s'aggraver, ce qui peut entraîner un bloc auriculo-ventriculaire. Dans de tels cas, réduire la posologie ou arrêter graduellement le traitement. Chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, envisager l'administration d'atropine, d'isoprotérénol ou de dobutamine.

Angor de Prinzmetal : Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal (variante de l'angine de poitrine).

Troubles de la circulation périphérique : Les bêtabloquants peuvent aggraver les symptômes des troubles de la circulation artérielle périphérique, principalement en raison de son effet hypotenseur (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Infarctus du myocarde – Autres mises en garde

Intervention d'urgence : Lors d'une intervention d'urgence en cas d'infarctus du myocarde, le métoprolol par voie intraveineuse ne doit être administré que par du personnel expérimenté qui dispose des équipements de réanimation et de surveillance appropriés.

Insuffisance cardiaque : La dépression du myocarde par le tartrate de métoprolol peut entraîner une insuffisance cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires](#) ci-dessus). La prudence est de mise lorsqu'on administre le tartrate de métoprolol à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque ou qui présentent une réserve cardiaque minimale. Si une insuffisance cardiaque se produit, administrer le traitement décrit à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Bradycardie sinusale grave : Une bradycardie sinusale grave peut survenir avec l'utilisation du tartrate de métoprolol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires](#) ci-dessus). Un infarctus aigu du myocarde (particulièrement un infarctus du myocarde inférieur) peut entraîner une baisse importante du rythme sinusal. Si ce rythme baisse en dessous de 40 battements par minute, surtout en présence de signes de diminution du débit cardiaque, administrer de l'atropine (0,25 à 0,5 mg) par voie intraveineuse. En cas d'échec du traitement par l'atropine, arrêter le traitement par le tartrate de métoprolol et envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Conduction auriculo-ventriculaire : Le tartrate de métoprolol ralentit la conduction auriculo-ventriculaire et peut provoquer un bloc cardiaque important de premier (espace PR $\geq 0,24$ seconde), de deuxième ou de troisième degré. L'infarctus aigu du myocarde peut également provoquer un bloc cardiaque. En cas de bloc cardiaque, arrêter l'administration de tartrate de métoprolol et administrer de l'atropine (0,25 à 0,5 mg) par voie intraveineuse. En cas d'échec du traitement par l'atropine, envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque. En raison de leur effet négatif sur la conduction auriculo-ventriculaire, les bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol, doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'un bloc cardiaque du premier degré uniquement.

Hypotension : En cas d'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mm Hg), interrompre le traitement par le tartrate de métoprolol et évaluer soigneusement l'état hémodynamique du patient ainsi que l'étendue de l'ischémie du myocarde. Il peut être nécessaire d'avoir recours à une méthode de surveillance invasive des pressions suivantes : veineuse centrale, capillaire pulmonaire et artérielle. Il faut instaurer un traitement approprié par des liquides, des agents inotropes positifs et recourir à une contreimpulsion par ballonnet ou d'autres modalités de traitement. Si l'hypotension est associée à une bradycardie sinusale ou à un bloc auriculo-ventriculaire, le traitement doit viser à renverser ces effets (voir ci-dessus).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements, de la fatigue ou une déficience visuelle peuvent se produire pendant le traitement par le tartrate de métoprolol (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) et peuvent nuire à la capacité du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Il faut conseiller au patient d'éviter de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'effectuer d'autres tâches nécessitant de la vigilance jusqu'à ce que la réponse au traitement par le tartrate de métoprolol ait été déterminée.

Endocrinologie et métabolisme

Thyrotoxicose : Bien que le métoprolol ait été utilisé avec succès pour le traitement symptomatique (adjuvant) de la thyrotoxicose, les effets néfastes possibles de l'utilisation à long terme du tartrate de métoprolol n'ont pas encore été adéquatement évalués. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie persistante ou de ses

complications, et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, l'interruption brusque d'un traitement par le tartrate de métoprolol pourrait être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, notamment une crise thyrotoxisique.

Patients diabétiques : Administrer le tartrate de métoprolol avec prudence aux patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou aux patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol, influent sur le métabolisme du glucose et peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie aiguë, comme la tachycardie. Chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, en particulier de diabète instable, ou ayant des antécédents d'hypoglycémie spontanée, le bêtabloquant peut entraîner une perte de la maîtrise du diabète et retarder le rétablissement après un épisode d'hypoglycémie. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou d'hypoglycémifiant oral. Les patients diabétiques traités par le tartrate de métoprolol doivent être surveillés pour s'assurer que la maîtrise du diabète est maintenue.

Phéochromocytome : Lorsqu'un bêtabloquant est prescrit à un patient connu pour être atteint d'un phéochromocytome, on doit lui administrer un alphabloquant en concomitance. Le bêtabloquant ne doit être instauré qu'après l'instauration du traitement par l'alphabloquant.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le tartrate de métoprolol est principalement éliminé par métabolisme hépatique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique : Elle peut faire augmenter la biodisponibilité systémique du métoprolol et réduire sa clairance totale, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. Par conséquent, il faut administrer le tartrate de métoprolol avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique. Effectuer des analyses de la fonction hépatique à intervalles réguliers pendant le traitement à long terme (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, l'insuffisance hépatique peut augmenter la biodisponibilité systémique du métoprolol et réduire sa clairance totale, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. On recommande donc d'ajuster la dose et d'exercer une surveillance régulière de la fonction hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, c'est-à-dire avec des doses initiales et d'entretien plus faibles et une surveillance régulière de la fonction hépatique, car ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques ou indésirables des médicaments.

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques : Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez des patients sous bêtabloquants. Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer des bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol, aux patients présentant un risque

d'anaphylaxie. Ces derniers peuvent, en effet, présenter une réaction plus grave à la suite des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux changements liquidiens. Administrer l'épinéphrine avec prudence, car elle pourrait ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour enrayer le bronchospasme, mais, d'autre part, ces doses peuvent être associées à une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe, un bloc cardiaque et une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à un vigoureux traitement de soutien comme l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs bêta (isoprotérénol ou salbutamol) pour maîtriser le bronchospasme et l'administration de norépinéphrine pour maîtriser l'hypotension.

Interactions

L'inhibiteur calcique de type vérapamil (phénylalkylamine) ne doit pas être administré par voie intraveineuse aux patients recevant du tartrate de métoprolol, car il existe un risque d'arrêt cardiaque dans cette situation (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients prenant un inhibiteur calcique oral de type vérapamil en association avec le tartrate de métoprolol doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Consulter la liste complète des interactions médicament-médicament et des autres interactions médicamenteuses observées et potentielles avec le tartrate de métoprolol à la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Maladie vasculaire périphérique :

Le blocage des récepteurs bêta peut nuire à la circulation périphérique et exacerber les symptômes de maladie vasculaire périphérique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Considérations périopératoires

Anesthésie et intervention chirurgicale : La controverse subsiste quant à la nécessité ou à la pertinence de cesser l'administration des bêtabloquants avant une chirurgie importante. La diminution de la capacité du cœur de répondre aux stimuli adrénergiques réflexes peut augmenter les risques liés à l'anesthésie générale et aux interventions chirurgicales. Les bienfaits associés à la poursuite d'un traitement par bêtabloquant doivent être équilibrés par rapport au risque de l'interrompre chez chaque patient. Toutefois, il faut prendre soin d'éviter d'administrer des anesthésiques qui pourraient avoir un effet dépresseur sur le myocarde. Si une dominance vagale se produit, on peut la corriger avec de l'atropine (1 à 2 mg par voie i.v.).

Chez les patients recevant un traitement par bêtabloquant, les anesthésiques par inhalation peuvent accroître l'effet cardiopresseur. Le blocage des récepteurs bêta peut avoir des effets bénéfiques sur la réduction de l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'anesthésie et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement d'entretien par bêtabloquant au cours de la période périopératoire. L'anesthésiste doit être informé du blocage des récepteurs bêta en raison du risque d'interactions avec d'autres médicaments, entraînant des bradyarythmies et une hypotension

graves, la diminution de la capacité réflexe à compenser la perte de sang, l'hypovolémie et le blocage sympathique local, ainsi que la propension accrue à la bradycardie d'origine vagale. Des cas d'hypotension grave prolongée ou de difficulté à rétablir le rythme cardiaque normal pendant l'anesthésie ont été signalés.

Les anesthésiques par inhalation modernes sont généralement bien tolérés, bien que les agents plus anciens (éther, cyclopropane, méthoxyflurane, trichloréthylène) aient parfois été associés à une dépression circulatoire grave en présence d'un blocage des récepteurs bêta. Si on juge nécessaire d'interrompre le traitement par bêtabloquant avant l'intervention chirurgicale, il faut procéder graduellement et terminer le traitement environ 48 heures avant l'anesthésie.

Comme le métoprolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut, au besoin, inverser ses effets par l'administration de doses suffisantes de ces agonistes comme l'isoprotérénol ou la dobutamine.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, les changements hémodynamiques qui surviennent après un blocage des récepteurs bêta peuvent diminuer davantage la fonction rénale. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des bêtabloquants qui sont excrétés principalement par les reins et de surveiller l'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris la défaillance rénale.

Appareil respiratoire

Maladies bronchospastiques : En général, il ne faut pas administrer de bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol, aux patients atteints d'une maladie bronchospastique. Toutefois, en raison de sa sélectivité bêta₁ relative, le tartrate de métoprolol peut être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique asymptomatique et qui ne répondent pas à un autre traitement antihypertenseur, ou qui ne le tolèrent pas. Puisque la sélectivité bêta₁ n'est pas absolue, il est préférable d'administrer un agent stimulant bêta₂ en concomitance et utiliser la dose la plus faible possible de tartrate de métoprolol. Dans ces circonstances, il serait prudent au départ d'administrer le tartrate de métoprolol à des doses plus faibles trois fois par jour, au lieu de doses plus élevées deux fois par jour, afin d'éviter les concentrations plasmatiques plus élevées associées aux intervalles posologiques plus longs (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Puisqu'on ignore dans quelle mesure les agents bêta₂ stimulants peuvent exacerber l'ischémie myocardique et l'étendue de l'infarctus, ces agents ne doivent pas être utilisés en prophylaxie chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde confirmé ou soupçonné. En cas de bronchospasme non lié à une insuffisance cardiaque congestive, il faut arrêter le traitement par le tartrate de métoprolol. On peut administrer avec prudence un dérivé de la théophylline ou un agoniste des récepteurs bêta₂, en fonction de l'état clinique du patient. Les dérivés de la théophylline et les agonistes des récepteurs bêta₂ peuvent entraîner de graves arythmies cardiaques.

Peau

Syndrome oculo-muco-cutané : On a signalé diverses éruptions cutanées et un xérosis de la conjonctive ont associés aux bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les symptômes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérosites sclérosantes, s'est manifesté pendant un traitement prolongé par un bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le tartrate de métoprolol ni aucun autre agent de ce type. Néanmoins, les médecins doivent être avisés de la possibilité de telles réactions et doivent mettre fin au traitement si elles se manifestent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interruption brusque](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Dès la confirmation de la grossesse, les femmes enceintes doivent immédiatement en informer le médecin et cesser graduellement de prendre le médicament. Lorsqu'on administre un médicament à une femme en âge de procréer, il faut peser les avantages prévus de ce médicament par rapport aux risques qu'il pourrait comporter.

On dispose de données limitées sur l'utilisation du métoprolol chez les femmes enceintes. Le métoprolol traverse la barrière placentaire. Puisqu'aucune étude n'a été faite chez les femmes enceintes, le tartrate de métoprolol ne devrait pas être administré à ce groupe de patientes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le métoprolol est excrété dans le lait maternel. Si l'utilisation du médicament est essentielle, les patientes doivent cesser d'allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. La prudence est de mise lors de l'utilisation du tartrate de métoprolol chez les patients âgés. Une diminution marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner un apport sanguin inadéquat des organes vitaux. L'administration de doses de départ et d'entretien plus faibles et la surveillance de l'innocuité sont recommandées chez ces patients (voir [1 INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont la fatigue à l'effort, les troubles gastro-intestinaux et les troubles du sommeil. Les effets indésirables les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bronchospasme et l'hypotension.

Effets indésirables signalés selon le système, l'appareil ou l'organe :

Tableau 2 : Effets indésirables signalés selon le système, l'appareil ou l'organe

Troubles cardiaques	Effets secondaires d'une diminution du débit cardiaque, notamment : syncope, vertige, sensation de tête légère et hypotension orthostatique; troubles de conduction importants (bloc auriculo-ventriculaire des premier, deuxième et troisième degrés) (2 CONTRE-INDICATIONS); insuffisance cardiaque congestive (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); Bradycardie grave; bouffées de chaleur; arythmies; allongement de l'espace PR; palpitations; arrêt sinusal; extrémités froides; claudication; douleur thoracique
Troubles vasculaires	Phénomène de Raynaud; gangrène chez les patients présentant des troubles circulatoires périphériques graves préexistants, œdème
Troubles psychiatriques	Dépression; rêves ou cauchemars d'apparence réelle; hallucinations; trouble de la personnalité
Troubles du système nerveux	Maux de tête, faiblesse, étourdissements, sédation, sensation de tête légère, somnolence, insomnie, vertige, paresthésie, anxiété, diminution du niveau de conscience
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, douleurs abdominales, constipation, brûlures d'estomac, flatulences, sécheresse de la bouche, nausées et vomissements, fibrose rétropéritonéale
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Troubles respiratoires	Essoufflement; respiration sifflante; bronchospasme; rhinite; état de mal asthmatique; dyspnée à l'effort

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Éruption cutanée (exanthème, urticaire, lésions psoriasiformes et lésions dystrophiques cutanées), hyperhidrose, prurit, réaction de photosensibilité, alopecie, aggravation du psoriasis
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires; arthrite
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonction érectile, trouble de la libido, maladie de Peyronie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, troubles de l'ouïe (p. ex. hypoacousie ou surdité) lorsque les doses dépassent celles recommandées
Troubles de l'�il	S�cheresse oculaire, irritation oculaire, déficience visuelle (p. ex. vision trouble), conjonctivite
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue, fatigue à l'effort
Métabolisme	Gain pondéral

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, l'incidence des réactions cardiovasculaires était la suivante :

Tableau 3 : Incidence des réactions cardiovasculaires dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde

	Métoprolol	Placebo
Fonction cardiovasculaire		
Hypotension orthostatique (TA systolique < 90 mm Hg)	27,4 %	23,2 %
Bradycardie (fréquence cardiaque < 40 battements/min)	15,9 %	6,7 %
Bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré	4,7 %	4,7 %
Bloc cardiaque du premier degré (espace PR ≥ 0,24 s)	5,3 %	1,9 %

	Métoprolol	Placebo
Insuffisance cardiaque	27,5 %	29,6 %

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Épreuves de laboratoire

Les paramètres de laboratoire suivants ont été élevés dans de rares cas : transaminases, urée sanguine, phosphatase alcaline et bilirubine.

Hématologie

On a noté des cas isolés de thrombopénie et de leucopénie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-dessous sont issus de l'expérience acquise avec le tartrate de métoprolol après sa commercialisation et ont été signalés spontanément ou rapportés dans la littérature médicale. Puisque ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine et que des facteurs de confusion ont pu les influencer, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence; ils sont donc considérés comme étant de fréquence inconnue. Ces effets indésirables sont classés ci-dessous par système, appareil ou organe selon la terminologie MedDRA. Pour chaque système, appareil ou organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Troubles du système nerveux

État confusionnel

Examens diagnostiques

Augmentation du taux de triglycérides sanguins, diminution du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration concomitante de tartrate de métoprolol et d'inhibiteurs calciques par voie intraveineuse (p. ex. vérapamil, diltiazem) peut augmenter le risque d'arrêt cardiaque (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Les anesthésiques par inhalation peuvent augmenter l'effet cardiodépresseur du tartrate de métoprolol (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- L'utilisation concomitante de tartrate de métoprolol et de glucosides digitaliques peut entraîner une bradycardie excessive ou une augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le métoprolol est un substrat de l'enzyme CYP2D6. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent augmenter la concentration de métoprolol. L'utilisation concomitante de glycosides, de clonidine, d'inhibiteurs calciques et de fingolimod avec des bêtabloquants peut augmenter le risque de bradycardie. Les bêtabloquants, notamment le métoprolol, peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'interruption du traitement par la clonidine. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou les médicaments qui réduisent le taux des catécholamines peuvent avoir un effet additif lorsqu'ils sont administrés avec des bêtabloquants. Les bêtabloquants peuvent potentialiser l'effet inotrope négatif des antiarythmiques et leur effet sur le temps de conduction auriculaire.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous repose sur des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Alcool	É	Augmentation de la concentration de métoprolol dans le sang	Le métoprolol modifie la pharmacocinétique (diminue le taux d'élimination) de l'alcool. Cela peut augmenter certains effets secondaires du métoprolol.
Aldesleukine ou autres médicaments connus pour diminuer la tension artérielle	T	↑ de l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol	L'administration concomitante de bêtabloquants et d'autres médicaments connus pour diminuer la tension artérielle, comme l'aldesleukine, peut entraîner un effet hypotenseur accru.
Agents antiadrénergiques	É	Potentialisation de l'effet antihypertenseur des alphabloquants	Les bêtabloquants peuvent potentialiser l'effet antihypertenseur des alphabloquants, comme la guanéthidine, la béthanidine, la réserpine, l'alpha-méthyl-dopa ou la clonidine. Les bêtabloquants peuvent également potentialiser l'effet hypotenseur orthostatique de la première dose de prazosine, probablement en empêchant la tachycardie réflexe. Au contraire, les bêtabloquants peuvent également potentialiser la réponse hypertensive à l'arrêt de la clonidine chez les patients recevant de la clonidine en concomitance

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			avec un bêtabloquant. L'arrêt de l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant la clonidine peut réduire le risque d'effets de rebond.
Antiarythmiques	É	Potentialisation de l'effet inotrope négatif des antiarythmiques et de leur effet sur le temps de conduction auriculaire	Les bêtabloquants peuvent potentialiser l'effet inotrope négatif des antiarythmiques et leur effet sur le temps de conduction auriculaire. Chez les patients présentant une dysfonction du nœud sinusal préexistant, en particulier, l'administration concomitante d'amiodarone peut entraîner des effets électrophysiologiques additifs, y compris la bradycardie et l'arrêt sinusal, et les antiarythmiques du bloc auriculo-ventriculaire comme la quinidine, la tocainide, la procainamide, l'ajmaline, l'amiodarone, la flécaïnide et la disopyramide peuvent potentialiser les effets du tartrate de métoprolol sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire.
Autres antihypertenseurs	EC	Hypertension	Il faut ajuster la posologie du tartrate de métoprolol en fonction des besoins individuels du patient, surtout lorsque le médicament est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments entraînant une diminution du taux des catécholamines, d'autres bêtabloquants (y compris ceux sous forme de gouttes oculaires, comme le timolol), doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.
Inhibiteurs calciques (administrés par voie intraveineuse)	EC	Potentialisation des effets dépresseurs des bêtabloquants	Les inhibiteurs calciques comme le vérapamil et le diltiazem peuvent potentialiser les effets dépresseurs des bêtabloquants sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la contractilité cardiaque et la conduction auriculo-

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>ventriculaire. Les inhibiteurs calciques de type vérapamil (phénylalkylamine) ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse aux patients recevant du tartrate de métoprolol, car il existe un risque d'arrêt cardiaque dans cette situation. Toutefois, dans des cas exceptionnels, si le médecin considère que l'utilisation concomitante est essentielle, le traitement doit être administré graduellement dans un milieu hospitalier sous surveillance étroite. Des effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs peuvent survenir lorsque le métoprolol est administré en association avec des inhibiteurs calciques. Le vérapamil et le diltiazem réduisent la clairance du métoprolol (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
<p>Inhibiteurs calciques (administrés par voie orale)</p>	<p>EC</p>	<p>Réduction additive de la contractilité myocardique</p>	<p>L'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques et d'un inhibiteur calcique peut entraîner une réduction additive de la contractilité myocardique en raison d'effets chronotropes et inotropes négatifs. Les patients prenant un inhibiteur calcique oral de type vérapamil en association avec le tartrate de métoprolol doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.</p>
<p>Inhibiteurs du CYP2D6</p>	<p>EC</p>	<p>↑ de la concentration plasmatique de métoprolol</p>	<p>Les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent augmenter la concentration plasmatique du métoprolol. Une forte inhibition du CYP2D6 entraîne une modification du phénotype en métaboliseur lent (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 et de métoprolol. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 connus sur le plan clinique sont les antidépresseurs comme la</p>

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le bupropion, la clomipramine et la désipramine; les antipsychotiques comme la chlorpromazine, la fluphénazine, l'halopéridol et la thioridazine; les antiarythmiques comme la quinidine et la propafénone; les antirétroviraux comme le ritonavir; les antihistaminiques comme la diphénhydramine; les antipaludiques comme l'hydroxychloroquine et la quinine; les antifongiques comme la terbinafine.
Glucosides digitaliques	É	Bradycardie excessive ou ↑ du temps de conduction auriculo-ventriculaire	L'utilisation concomitante de glucosides digitaliques peut entraîner une bradycardie excessive ou une augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire. Il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque et l'espace PR.
Dipyridamole	É	Surveillance étroite de la fréquence cardiaque	En général, il faut interrompre l'administration d'un bêtabloquant avant une épreuve au dipyridamole et surveiller étroitement la fréquence cardiaque après l'injection du dipyridamole.
Alcaloïdes de l'ergot	É	↑ de l'action vasoconstrictrice des alcaloïdes de l'ergot	L'administration concomitante de bêtabloquants peut augmenter l'action vasoconstrictrice des alcaloïdes de l'ergot.
Fingolimod	EC/É	Bradycardie	L'administration concomitante de bêtabloquants et d'autres médicaments connus pour diminuer la fréquence cardiaque, comme les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (p. ex. le fingolimod), peut entraîner des effets additifs sur la réduction de la fréquence cardiaque et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.
Inducteurs des enzyme hépatiques	EC	Influence sur la concentration plasmatique	Les substances qui induisent les enzymes hépatiques peuvent exercer une influence sur la concentration plasmatique de métoprolol. La concentration plasmatique de métoprolol est réduite par la rifampicine.
Hydralazine	É	↑ des concentrations de métoprolol	L'administration concomitante d'hydralazine peut inhiber le métabolisme présystémique du métoprolol, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de métoprolol.
Anesthésiques par inhalation	É	↑ de l'effet cardiodépresseur de certains anesthésiques	Les bêtabloquants augmentent l'effet cardiodépresseur de certains anesthésiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Patients subissant une intervention chirurgicale).
Lidocaïne	É	↓ de la clairance de la lidocaïne	Le métoprolol peut réduire la clairance de la lidocaïne.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et inhibiteurs des neurones adrénergiques	É	↓ de l'activité sympathique	Il faut surveiller de près les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des médicaments réduisant le taux des catécholamines (comme la réserpine ou la guanéthidine). L'ajout d'un bêtabloquant au métoprolol peut entraîner une baisse excessive de l'activité sympathique. Ne pas associer le tartrate de métoprolol à d'autres bêtabloquants.
Nitroglycérine	É	↑ de l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol	La nitroglycérine peut augmenter l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol.
AINS	É	↓ de l'effet antihypertenseur	L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs de la COX-2, et

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		des bêtabloquants	d'un bêtabloquant peut diminuer l'effet antihypertenseur du bêtabloquant, possiblement en raison de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et de la rétention sodique et hydrique causée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Antidiabétiques oraux et insuline	É	↑ de la tension artérielle associée à une bradycardie grave	Les bêtabloquants peuvent interférer avec la réponse hémodynamique habituelle à l'hypoglycémie et entraîner une augmentation de la tension artérielle associée à une bradycardie grave. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques oraux chez les patients recevant des bêtabloquants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Prazosine (antagoniste alpha-1-adrénergique sélectif)	É	↑ de l'hypotension orthostatique aiguë	L'hypotension orthostatique aiguë qui peut suivre la première dose de prazosine peut être augmentée chez les patients qui prennent déjà un bêtabloquant, y compris le tartrate de métoprolol.
Sympathomimétiques	É	Hypertension	L'administration concomitante de médicaments sympathomimétiques, comme l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine et les dérivés de la xanthine (y compris les antitussifs et les gouttes nasales ou oculaires) avec un bêtabloquant peut renforcer la réponse pressive entraînant une hypertension en raison de l'inhibition mutuelle des effets thérapeutiques.

Légende : É = étude de cas (après commercialisation); EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments renforcent la biodisponibilité d'une dose orale de métoprolol d'environ 20 à 40 %. En effet, la prise alimentaire influe sur la pharmacocinétique du métoprolol, ce qui entraîne une exposition accrue (aire sous la courbe; ASC) et une concentration plasmatique maximale (C_{max}) plus élevée (C_{max}) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Par conséquent, afin de réduire la

variation intra-individuelle des effets du médicament, on recommande d'administrer le médicament avec un repas ou immédiatement après.

Au cours d'une étude clinique portant sur la préparation de métoprolol à libération immédiate, on a constaté que la C_{max} et l'ASC étaient plus élevées d'environ 32 % et 38 %, respectivement, lorsque le médicament était administré après un déjeuner standard plutôt qu'à jeun. À la suite de cette étude, on a recommandé que le médicament soit administré avec un repas ou immédiatement après afin de réduire les variations intra-individuelles.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les interactions entre le métoprolol et les médicaments ou les suppléments à base d'herbe médicinale.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune donnée n'indique que le métoprolol influe sur les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tartrate de métoprolol est un bêtabloquant. Des études *in vivo* et *in vitro* chez l'animal ont démontré que le produit a un effet sélectif sur les récepteurs bêta-adrénergiques situés principalement sur le muscle cardiaque. Cet effet sélectif n'est cependant pas absolu et, lorsque le tartrate de métoprolol est administré à de fortes doses, il inhibe également les récepteurs bêta-adrénergiques situés principalement dans la musculature bronchique et vasculaire. Le tartrate de métoprolol n'exerce aucune activité stabilisante de membrane ou agoniste partielle (sympathomimétique intrinsèque). Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine, et pour réduire le taux de mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur n'a pas encore été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte :

- a) une action antagoniste compétitive sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs bêta du cœur, ce qui entraîne la diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque et du débit cardiaque;
- b) l'inhibition de la libération de rénine par les reins;
- c) l'inhibition des centres vasomoteurs.

En bloquant l'augmentation (causée par les catécholamines) de la fréquence cardiaque, de la vitesse et de l'étendue de la contraction myocardique, ainsi que de la tension artérielle, le

métoprolol réduit les besoins en oxygène du cœur, quel que soit l'effort requis, ce qui le rend utile dans le traitement de longue durée de l'angine de poitrine. Toutefois, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut augmenter les besoins du cœur en oxygène en augmentant la longueur des fibres du ventricule gauche et la pression en fin de diastole (précharge).

Les mécanismes qui interviennent dans la réduction de la mortalité chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde n'ont pas encore été entièrement élucidés.

10.2 Pharmacodynamie

Un effet bêtabloquant important (mesuré par la réduction de la fréquence cardiaque liée à l'effort) se produit dans l'heure suivant l'administration orale, et sa durée est proportionnelle à la dose. Par exemple, une réduction de 50 % de l'effet maximal après l'administration de doses orales uniques de 20, 50 et 100 mg s'est produite à 3,3, 5,0 et 6,4 heures, respectivement, chez des sujets sains. Après l'administration répétée de doses orales de 100 mg deux fois par jour, une réduction significative de la tension artérielle systolique à l'effort était évidente après 12 heures.

Chez 5 volontaires en bonne santé, des doses de 10 mg de métoprolol administrées par voie intraveineuse ont réduit la tachycardie provoquée par l'effort de 13 %, et la tension artérielle systolique mesurée pendant l'effort de 13 %. La diminution de la tension artérielle moyenne après l'administration d'épinéphrine a été annulée par le métoprolol, tandis que l'augmentation de la tension artérielle systolique a été réduite de 50 %; la résistance vasculaire dans l'avant-bras n'a pas changé après l'administration du métoprolol.

Chez des volontaires en bonne santé, le métoprolol par voie intraveineuse à 0,15 mg/kg a considérablement réduit le débit cardiaque de 1,3 litre par minute au repos et de 3,6 litres par minute pendant l'effort. Les diminutions moyennes de la fréquence cardiaque étaient de 9 et 16 battements par minute au repos et à l'effort, respectivement. La pression auriculaire droite a augmenté de façon importante pendant le repos et l'effort. La consommation d'oxygène n'a pas été influencée de façon significative par l'administration du médicament. Des augmentations importantes des différences calculées en oxygène artérioveineux ont été observées (6 et 20 mL par litre au repos et pendant l'effort, respectivement).

Une dose orale unique de 40 mg de métoprolol administrée à 17 patients angineux, 90 minutes avant les tests, a augmenté le travail total effectué de 5 994 à 8 462 kpm, soit 40 %. Les délais avant l'apparition de la douleur et l'apparition de la dépression du segment ST ont également été augmentés de 11,8 à 16,9 minutes et de 9,9 à 13,9 minutes, respectivement.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les effets sur la résistance spécifique des voies aériennes (R_{va}) de doses orales uniques de 100 mg de métoprolol ont été évalués chez six volontaires en bonne santé et chez douze patients atteints d'asthme bronchique. Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé. Le métoprolol n'a pas eu d'effet significatif sur la R_{va} chez les sujets sains, mais chez les patients asthmatiques,

la R_{va} a augmenté de façon significative. Des résultats similaires ont été observés avec une dose de 80 mg de propranolol.

Dans le cadre d'une étude contrôlée, 17 patients atteints d'asthme bronchique ont reçu en concomitance un bronchodilatateur (terbutaline) avec 50 ou 100 mg de métoprolol deux fois par jour. Les valeurs du VEMS n'ont diminué que dans le groupe recevant la dose élevée, ce qui indique un certain effet bloquant sur les récepteurs bêta-2.

Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique

Après l'administration par voie intraveineuse du tartrate de métoprolol, la demi-vie de la phase de distribution est d'environ 12 minutes; la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée est d'environ 10 %. Lorsque le médicament a été administré par perfusion sur une période de 10 minutes à des volontaires sains, le blocage maximal des récepteurs bêta a été atteint après environ 20 minutes. Des doses de 5 mg et de 15 mg ont entraîné une réduction maximale de la fréquence cardiaque induite par l'effort d'environ 10 % et 15 %, respectivement. L'effet sur la fréquence cardiaque à l'effort a diminué de façon linéaire avec le temps au même rythme pour les deux doses, et a disparu à environ 5 heures et 8 heures pour les doses de 5 mg et de 15 mg, respectivement.

L'effet bêtabloquant maximal équivalent est obtenu avec des doses orales et par voie intraveineuse dans un rapport d'environ 2,5:1.

Il existe une relation linéaire entre le logarithme des concentrations plasmatiques et la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort. Toutefois, l'activité antihypertensive ne semble pas être liée aux concentrations plasmatiques. En raison des concentrations plasmatiques variables obtenues avec une dose donnée et de l'absence d'une relation constante entre l'activité antihypertensive et la dose, la sélection de la dose appropriée nécessite un ajustement posologique individuel.

Dans plusieurs études menées auprès de patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, l'administration par voie intraveineuse suivie de l'administration orale de tartrate de métoprolol a entraîné une réduction de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique et du débit cardiaque. Le volume systolique, la tension artérielle diastolique et la pression de l'artère pulmonaire en fin de systole sont demeurés inchangés.

Les comprimés à libération prolongée ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales plus faibles de métoprolol que les comprimés ordinaires dans les études menées auprès de volontaires. Entre 4 et 6 heures après l'administration du médicament, les deux courbes de concentration étaient semblables.

Pendant la période entre 8 à 24 heures après l'administration du médicament, les concentrations étaient plus élevées avec les comprimés à libération prolongée.

10.3 Pharmacocinétique

Le médicament est offert sous forme racémique et présente une pharmacocinétique stéréospécifique.

Absorption

Chez l'humain, après avoir été administré par voie orale sous forme de comprimé classique, le métoprolol est rapidement et presque entièrement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Chez l'humain, après avoir été administré par voie orale sous forme de comprimé, le métoprolol est rapidement et presque entièrement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Le médicament est absorbé uniformément dans tout le tractus gastro-intestinal. Cependant, les concentrations plasmatiques après administration orale sont d'environ la moitié de celles observées après l'administration par voie intraveineuse, ce qui indique un métabolisme de premier passage d'environ 50 %.

Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques varient beaucoup d'un sujet à l'autre, mais la reproductibilité est bonne chez chaque sujet. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1,5 à 2 heures avec les préparations classiques de métoprolol, et après 4 à 5 heures avec les préparations à libération prolongée. Après une administration orale répétée, le pourcentage de la disponibilité systémique du médicament est plus élevé qu'après l'administration d'une dose unique, et il augmente également en fonction de la dose. Seule une petite fraction du médicament (environ 12 %) est liée à l'albumine sérique humaine.

Distribution :

Le métoprolol est rapidement et largement distribué dans le tissu extravasculaire. Le volume de distribution moyen est de 3,2 à 5,6 l/kg. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (VDeq) chez les métaboliseurs rapides (4,84 l/kg) est presque deux fois plus élevé que chez les métaboliseurs lents (2,83 l/kg). À des concentrations thérapeutiques, environ 12 % de l'ingrédient actif des comprimés de tartrate de métoprolol est lié aux protéines sériques humaines. Le métoprolol traverse le placenta et passe dans le lait maternel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allaitement](#)).

Métabolisme :

Biotransformation/métabolisme : Le métoprolol n'est pas un substrat important de la glycoprotéine P, mais il est fortement métabolisé par les enzymes du système du cytochrome P450 dans le foie. Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme 2D6 (CYP2D6) du cytochrome P450 polymorphique, ce qui cause une variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du métoprolol.

En effet, l'accumulation de métoprolol entraîne des concentrations plasmatiques élevées de médicament chez les métaboliseurs lents, qui sont associées à une plus forte intensité des effets thérapeutiques, à une augmentation de la durée d'action et à une augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables, comparativement à ce que l'on observe chez les métaboliseurs rapides.

Métabolisme et proportionnalité à la dose : Le métoprolol présente un métabolisme présystémique saturable, ce qui entraîne une augmentation non proportionnelle de l'exposition avec une dose accrue. Cependant, on s'attend à une pharmacocinétique proportionnelle à la dose avec les préparations à libération prolongée.

La prise d'aliments augmente la biodisponibilité d'une dose orale de métoprolol d'environ 20 à 40 %. En effet, l'apport alimentaire influe sur la pharmacocinétique du métoprolol, ce qui entraîne une exposition accrue au médicament (ASC) et une concentration plasmatique maximale (C_{max}) plus élevée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans une étude clinique portant sur la préparation de métoprolol à libération immédiate, on a constaté que la C_{max} et l'ASC étaient plus élevées d'environ 32 % et 38 % respectivement, lorsqu'elles étaient administrées après un déjeuner standard comparativement à l'état à jeun. À la suite de cette étude, on a recommandé que le médicament soit administré avec un repas ou immédiatement après afin de réduire les variations intra-individuelles.

Élimination

L'élimination est principalement attribuable à la biotransformation dans le foie, et la demi-vie plasmatique est en moyenne de 3,5 heures (intervalle : 1 [chez les métaboliseurs rapides] à 9 heures [chez les métaboliseurs lents]). Le taux de clairance totale d'une dose intraveineuse est d'environ 1 L/min et le taux de liaison aux protéines est d'environ 10 %. Moins de 5 % d'une dose orale de tartrate de métoprolol se retrouve sous forme inchangée dans l'urine; le reste est excrété par les reins sous forme de métabolites qui semblent n'avoir aucune signification clinique. Après l'administration orale unique de 100 mg de métoprolol, la clairance médiane était de 31, 168 et 367 l/h chez les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs ultrarapides, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Les personnes âgées présentent des concentrations plasmatiques plus élevées de métoprolol (augmentation de l'ASC jusqu'à 28 % chez les patients âgés comparativement aux jeunes volontaires en bonne santé) en raison d'une diminution de l'élimination du métoprolol et du métabolite β -hydroxy-métoprolol et d'une diminution du débit sanguin hépatique, causées par des changements physiologiques liés à l'âge. De plus, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) était significativement plus long chez les personnes âgées. Par conséquent, il est recommandé d'instaurer le traitement à des doses plus faibles dans ce groupe, et une surveillance de l'innocuité peut être recommandée.
- **Origine ethnique (sensibilité ethnique)** : Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme 2D6 (CYP2D6) du cytochrome P450 polymorphique. La prévalence du phénotype des métaboliseurs lents est très différente d'une origine ethnique à l'autre. Environ 7 % des sujets de race blanche et moins de 1 % des Orientaux sont des métaboliseurs lents. Les métaboliseurs

lents de CYP2D6 présentent des concentrations plasmatiques cinq fois plus élevées de métoprolol que les métaboliseurs rapides dont l'activité du CYP2D6 est normale.

- **Insuffisance hépatique** : Puisque le médicament est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique influe sur la pharmacocinétique du métoprolol. La demi-vie d'élimination du métoprolol est considérablement prolongée, selon la gravité (jusqu'à 7,2 heures), chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, on recommande d'ajuster la dose et d'exercer une surveillance de l'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, c'est-à-dire avec des doses initiales et d'entretien plus faibles et une surveillance régulière de la fonction hépatique, car ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques ou indésirables des médicaments.
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique du métoprolol chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne diffère pas dans une mesure cliniquement significative de celle des sujets sains. Cependant, il y a accumulation d'un de ses métabolites les moins actifs chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 5 mL par minute. Étant donné que l'accumulation de métabolites n'influence pas significativement les effets bêtabloquants, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de métoprolol chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est de mise lors de l'administration d'un bêtabloquant chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, et on recommande d'exercer une surveillance de l'innocuité chez ces patients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

AA-METOPROLOL SR : Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

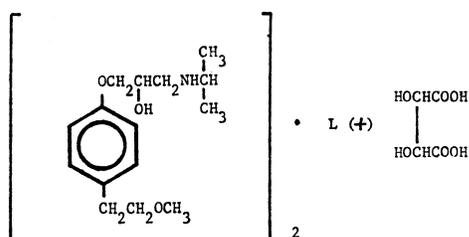
Nom propre : Tartrate de métoprolol

Nom chimique :

- 2-propanol, 1-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]-, (∇)-, [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (2:1) (sel);
- (\pm)-1-(isopropylamino)-3-[p-(2-méthoxyéthyl) phénoxy]-2-propanol L-(+)-tartrate (2:1) (sel);
- 1-isopropylamino-3-[p-(2-méthoxyéthyl)-phénoxy]-2-propanol (2:1) sel tartrique dextrogyre.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₄H₅₆N₂O₁₂ et 685 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le métoprolol est le tartrate (sel) d'une base organique. C'est une poudre cristalline incolore, inodore et à saveur amère. À 20 °C, il est soluble à 10 % dans l'eau. Le pH d'une solution aqueuse à 2 % est de 6,7.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée à deux phases, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur AA-MÉTOPROLOL SR en comprimés à 100 mg (AA Pharma Inc.) et Lopresor SR^{MD} en comprimés à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Métoprolol (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	556,9 741,3 (88,6)	519,1 688,0 (80,5)	107,3	98,4-116,9
ASC _I (ng·h/mL)	608,1 846,5 (93,4)	539,4 716,2 (81,8)	112,7	102,5-124,0
C _{max} (ng/mL)	47,7 56,6 (59,7)	49,8 58,3 (58,0)	95,9	80,5-114,1
T _{max} ³ (h)	4,8 (43,8)	5,1 (29,1)		
T _½ ³ (h)	6,7 (27,1)	4,8 (24,0)		
¹ AA-MÉTOPROLOL SR (tartrate de métoprolol à libération prolongée) en comprimés à 100 mg (AA Pharma Inc.). ² Lopresor SR ^{MD} (tartrate de métoprolol à libération lente) en comprimés à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). ³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée à deux phases, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur AA-MÉTOPROLOL SR en comprimés à 100 mg (AA Pharma Inc.) et Lopresor SR^{MD} en comprimés à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé et nourris avec des aliments riches en gras et en calories. Les données de biodisponibilité comparative chez 15 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Métoprolol (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	875,3 1 180,5 (83,4)	826,4 1 117,0 (86,7)	105,9	96,3-116,5
ASC _I (ng·h/mL)	909,3 1 076,1 (83,1)	846,6 1 160,1 (89,1)	107,4	97,2-118,7
C _{max} (ng/mL)	93,8 107,9 (52,4)	100,2 114,9 (56,3)	93,6	80,5-108,8
T _{max} ³ (h)	6,4 (30,6)	5,4 (22,5)		
T _½ ³ (h)	4,4 (37,6)	4,2 (31,7)		
¹ AA-MÉTOPROLOL SR (tartrate de métoprolol à libération prolongée) en comprimés à 100 mg (AA Pharma Inc.). ² Lopresor SR ^{MD} (tartrate de métoprolol à libération lente) en comprimés à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). ³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée à deux phases, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur AA-MÉTOPROLOL SR en comprimés à 200 mg (AA Pharma Inc.) et Lopresor SR^{MD} en comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Métoprolol (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	1 231,7 1 791,4 (106,7)	1 238,8 1 775,0 (103,3)	99,4	94,1-105,0
ASC _i (ng·h/mL)	1 301,8 2 095,2 (138,5)	1 272,3 1 870,0 (110,7)	102,3	96,0-109,1
C _{max} (ng/mL)	101,9 131,4 (76,6)	106,2 136,1 (77,8)	95,9	88,2-104,3
T _{max} ³ (h)	4,3 (31,7)	5,8 (32,5)		
T _½ ³ (h)	5,8 (63,8)	4,4 (29,3)		
¹ AA-MÉTOPROLOL SR (tartrate de métoprolol à libération prolongée) en comprimés à 200 mg (AA Pharma Inc.). ² Lopresor SR ^{MD} (tartrate de métoprolol à libération lente) en comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). ³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée à deux phases, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur AA-MÉTOPROLOL SR en comprimés à 200 mg (AA Pharma Inc.) et Lopresor SR^{MD} en comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé et nourris avec des aliments riches en gras et en calories. Les données de biodisponibilité comparative chez 17 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Métoprolol (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	1 351,0 1 766,4 (81,8)	1 412,7 1 813,0 (82,5)	95,6	85,8-106,6
ASC _i (ng·h/mL)	1 379,3 1 828,3 (84,6)	1 440,1 1 877,3 (86,5)	95,8	85,8-106,9
C _{max} (ng/mL)	164,8 198,8 (66,5)	191,4 221,5 (57,5)	86,1	73,8-100,5
T _{max} ³ (h)	5,2 (26,0)	4,9 (27,5)		
T _½ ³ (h)	4,4 (31,7)	4,2 (33,4)		
¹ AA-MÉTOPROLOL SR (tartrate de métoprolol à libération prolongée) en comprimés à 200 mg (AA Pharma Inc.). ² Lopresor SR ^{MD} (tartrate de métoprolol à libération lente) en comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). ³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 5 : Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Solutions	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Mâle	i.v.	1 %	69,4 ± 5,1
Souris	Femelle	i.v.	1 %	79,9 ± 4,5
Souris	Mâle	p.o.	23 %	2 460 ± 210
Souris	Femelle	p.o.	25 %	2 300 ± 200
Rat	Mâle	i.v.	5 %	71,9 ± 4,1
Rat	Femelle	i.v.	5 %	74,3 ± 4,4
Rat	Mâle	p.o.	50 %	4 670 ± 1 210

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Solutions	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat	Femelle	p.o.	50 %	3 470 ± 580

Les symptômes de toxicité chez les rats étaient les suivants : sédation, ataxie, horripilation, irritation, spasmes et larmolement. Les rats étaient inconscients avant la mort, qui est survenue 5 à 10 minutes après l'injection intraveineuse et 6 à 20 heures après l'administration orale.

Chez les souris, les symptômes les plus marqués étaient les suivants : sédation, hypersensibilité, irritation, spasmes et ptoses. Des convulsions ont été observées avant la mort, qui est survenue dans les 5 minutes après l'injection intraveineuse. Aucun symptôme de toxicité n'a été détecté 24 heures après l'administration chez les animaux qui ont survécu.

Tableau 6 : Toxicité à long terme (subaiguë)

Espèce et souche	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rats Sprague-Dawley	4	10 M 10 F	Solution saline, 10, 50 et 100 mg/kg/jour (après 14 jours, augmentation de la dose élevée à 200 mg/kg/jour).	p.o.	5 sem.	Légère hausse de l'hématocrite et légère baisse de la glycémie chez les femelles recevant les doses élevées.
Chiens Beagle	1	1 M 1 F	40 mg/kg pendant 3 jours; augmentation de 20 mg/kg/jour jusqu'à 140 mg/kg/jour pendant 6 jours, puis jusqu'à 160 mg/kg/jour.	p.o.	3 sem.	Perturbation de l'équilibre, augmentation du tonus musculaire abdominal, mydriase, hyperémie dans les muqueuses visibles. Un chien est mort après la prise de 140 mg/kg/jour.
Chiens Beagle	2	1 M	80 mg/kg, 2 f.p.j pendant un jour; 2 jours plus tard, dose unique de 100 mg/kg.	p.o.	3 jours	Perturbation de l'équilibre; vomissements, prostration, dyspnée, perte de conscience, mort.

Espèce et souche	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
		2 F	20 mg/kg, 2 f.p.j.; augmentation tous les 5 jours de 20 mg/kg, 2 f.p.j. jusqu'à 120 mg/kg, 2 f.p.j.	p.o.	4 sem.	Vomissements, salivation accrue, tremblements, ataxie. Un chien est mort après la prise de la dose la plus élevée.
Chiens Beagle	4	1 M 1 F	0, 5, 20 et 40 mg/kg/jour	p.o.	4 sem.	Aucun.
Chiens Beagle	3	1 M 1 F	Solution saline, 0,5 et 5 mg/kg/jour	i.v.	2 sem.	Prolongation de l'espace PR à l'ECG.
Chiens Beagle	2	1 M 1 F	Solution saline, 5 mg/kg/jour	i.v.	2 sem.	Prolongation de l'espace PR à l'ECG.

Tableau 7 : Toxicité à long terme (subaiguë)

Espèce et souche	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rats Sprague-Dawley	4	15 M 15 F	Solution saline, 10, 100 et 200 mg/kg/jour. La dose élevée a été augmentée à 200 mg/kg/jour après 13 semaines.	p.o.	6 mois	Aucun.
Chiens Beagle	Un témoin	2 M 2 F	0, 5, 20 et 40 mg/kg, 2 f.p.j.	p.o.	6 mois	Bradycardie, allongement de l'espace PR et de l'intervalle QT à l'ECG.
	Trois actifs	3 M 3 F	Après 7 semaines, la dose élevée a été augmentée à 50 mg/kg, 2 f.p.j. Après 3 mois, la dose intermédiaire a été augmentée à 30 mg/kg, 2 f.p.j. et la dose élevée à 80 mg/kg, 2 f.p.j.			

Espèce et souche	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Chiens Beagle	Un témoin	6 M 6 F	0, 10 et 60 mg/kg/jour. Les chiens recevant la dose élevée ont reçu 120 mg/kg le jour 1, 60 mg/kg/jour les jours 3 à 8; 90 mg/kg/jour les jours 9 à 22 et 105 mg/kg/jour le reste du temps.	p.o.	1 an	Deux chiens ayant reçu la dose élevée sont morts le jour 1. Aucun effet parmi les autres animaux.
	Trois actifs	6 M 6 F				

Cancérogénicité :

Des doses de 50, 200 et 800 mg/kg/jour de métoprolol ont été ajoutées au régime alimentaire de 3 groupes de rats de souche Sprague-Dawley (60 rats mâles et 60 rats femelles dans chaque groupe) pendant 78 semaines. Un quatrième groupe a reçu du 2-AAF (témoin positif) et un cinquième groupe a servi de groupe témoin négatif. L'incidence des nodules et des masses observées à l'autopsie était comparable entre les groupes traités et les groupes témoins. Le seul changement histopathologique observé était une augmentation de l'incidence de l'inclusion des alvéoles pulmonaires par les cellules septales dans les groupes recevant des doses intermédiaires et élevées de métoprolol. Cette souche de rats était sensible aux effets cancérigènes connus du 2-AAF; on a observé une incidence statistiquement plus élevée de néoplasmes, principalement des hépatomes.

Une étude semblable menée chez des souris albinos suisses auxquelles on a administré des doses de 75, 150 et 750 mg/kg par jour pendant 78 semaines a révélé une incidence égale de tumeurs entre le groupe traité et le groupe témoin. Cette souche de souris était sensible au cancérigène connu.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Rat : (souche Sprague-Dawley) : Des doses de 10, 50 et 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 rates gravides du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le traitement par le métoprolol n'a eu aucun effet négatif sur les paramètres étudiés.

Lapin : (souche de lapin blanc de Nouvelle-Zélande) : Des doses de 5, 12,5 et 25 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 rates gravides du 6^e au 18^e jour de la gestation. Il n'y a pas eu de changement significatif dans les paramètres étudiés bien que les portées aient été plus petites et les pertes fœtales plus grandes dans le groupe d'animaux recevant la dose la plus élevée. L'incidence des anomalies fœtales n'a pas changé en raison du traitement.

Rat : (souche Sprague-Dawley) : Des doses de 10, 50 et 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 50 rates à partir du 15^e jour de la gestation et durant la lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Les paramètres étudiés chez les portées et les mères n'ont pas été influencés de manière négative.

Rat : (souche CD Charles River) : Des doses de 50 et 500 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 10 rats mâles et de 20 rats femelles. Les mâles ont été traités pendant 63 jours avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement. Les femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et tout au long des périodes de gestation et de lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas (animaux sacrifiés en cours d'étude au 13^e jour de la gestation). Les seuls résultats significatifs de cette étude étaient une légère baisse de la croissance intra-utérine chez les rates recevant 50 et 500 mg/kg/jour et une fréquence plus élevée de mortinatalité dans le groupe recevant la dose élevée.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de LOPRESOR SR^{MD} (comprimés à libération lente, 100 mg et 200 mg); numéro de contrôle de la présentation : 256174; Novartis Pharma Canada inc.; date de révision : 14 février 2022

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rAA-METOPROLOL SR

Comprimés de tartrate de métoprolol à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AA-METOPROLOL SR** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-METOPROLOL SR**.

Pour quoi utilise-t-on AA-METOPROLOL SR?

AA-METOPROLOL SR est employé chez l'adulte dans les cas ci-dessous :

- traitement de l'hypertension (haute pression) légère à modérée. Il peut être employé seul ou avec d'autres médicaments;
- traitement de l'angine de poitrine (douleur à la poitrine) causée par un rétrécissement des artères du cœur;
- pour prévenir une autre crise cardiaque (infarctus du myocarde).

Comment AA-METOPROLOL SR agit-il?

AA-METOPROLOL SR appartient à un groupe de médicaments appelés « bêtabloquants ». Il agit en bloquant les effets de certaines hormones, comme l'adrénaline. Il ralentit les battements de votre cœur et diminue leur force.

Quels sont les ingrédients d'AA-METOPROLOL SR?

Ingrédient médicinal : tartrate de métoprolol.

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimé à 100 mg seulement), polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

AA-METOPROLOL SR est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée de 100 mg et de 200 mg

Ne prenez pas AA-METOPROLOL SR si vous :

- êtes allergique au tartrate de métoprolol ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d' AA-METOPROLOL SR.
- êtes allergique à d'autres bêtabloquants.
- présentez les problèmes de cœur ou des vaisseaux sanguins suivants :
 - bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)
 - maladie du sinus (la fonction naturelle de stimulation du cœur ne réussit pas à créer des battements normaux ayant une fréquence normale)
 - bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (type de battements et de rythme cardiaques irréguliers)
 - insuffisance ventriculaire droite (le côté droit du cœur ne pompe pas les quantités normales de sang vers les poumons)
 - insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait)
 - choc cardiogénique (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers les organes du corps)
 - trouble artériel périphérique grave (rétrécissement des artères qui réduit la circulation du sang vers les membres)
- subissez une anesthésie et vous prenez des médicaments qui peuvent influencer sur votre cœur.
- êtes atteint d'un phéochromocytome (tumeur dans les glandes surrénales) et vous n'êtes pas traité par un alphabloquant.
- avez déjà eu une crise cardiaque et vous présentez l'une des situations suivantes :
 - fréquence cardiaque inférieure à 45 battements par minute
 - bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (type de battements et de rythme cardiaques irréguliers)
 - tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg
 - insuffisance cardiaque modérée ou grave

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-METOPROLOL SR, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint d'angor de Prinzmetal (un type de douleur thoracique)
- vous avez des problèmes de vaisseaux sanguins (p. ex. artériopathies périphériques)
- vous avez des problèmes cardiaques ou avez fait une crise cardiaque
- vous souffrez d'hyperthyroïdie (glande thyroïde hyperactive)
- les taux de sucre dans votre sang sont élevés ou faibles (diabète) et vous prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour maîtriser la glycémie

- vous avez des problèmes de foie ou de reins
- vous présentez un risque de réactions allergiques
- vous souffrez d'asthme ou avez des antécédents de problèmes respiratoires (comme la respiration sifflante et l'essoufflement)
- vous avez moins de 18 ans ou êtes une personne âgée

Autres mises en garde à connaître :

Arrêt de la prise du médicament : Vous ne devez pas arrêter de prendre AA-METOPROLOL SR soudainement. Cela pourrait causer des douleurs à la poitrine ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devez cesser de prendre AA-METOPROLOL SR, votre dose sera réduite lentement jusqu'à ce que vous arrêtiez complètement de prendre le médicament.

Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : Les bêtabloquants, comme AA-METOPROLOL SR, peuvent ralentir votre fréquence cardiaque et causer une insuffisance cardiaque ou une hypotension (basse pression). Si vous avez déjà présenté une insuffisance cardiaque, ce médicament peut l'aggraver. Si vous remarquez des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, informez immédiatement votre professionnel de la santé. Il surveillera étroitement votre état de santé et pourrait vous prescrire d'autres médicaments.

Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : AA-METOPROLOL SR peut causer une bradycardie sinusale grave. Informez votre professionnel de la santé si cela se produit. Il pourrait réduire votre dose d'AA-METOPROLOL SR. Il vous indiquera comment arrêter le traitement par AA-METOPROLOL SR en toute sécurité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Si vous avez des étourdissements, de la fatigue ou une vision trouble pendant votre traitement par AA-METOPROLOL SR, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines ou n'effectuez pas d'autres tâches qui nécessitent une attention soutenue jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à AA-METOPROLOL SR.

Anesthésie et intervention chirurgicale : Si vous devez subir une intervention chirurgicale où un anesthésique sera utilisé, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez AA-METOPROLOL SR.

Réactions cutanées graves : AA-METOPROLOL SR peut causer une variété de réactions cutanées graves, comme des éruptions cutanées et une sécheresse cutanée grave. Si vous remarquez des signes ou des symptômes de réaction cutanée, informez votre professionnel de la santé. Il vous indiquera comment arrêter le traitement par AA-METOPROLOL SR en toute sécurité.

Grossesse et allaitement : Vous ne devez pas prendre AA-METOPROLOL SR si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Informez votre professionnel de la santé si :

- vous êtes enceinte,
- vous pouvez tomber enceinte,

- vous allaitez ou
- vous prévoyez allaiter.

Analyses de sang et surveillance : Selon vos antécédents médicaux, votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses de sang tant que vous êtes traité par AA-METOPROLOL SR. Il pourrait surveiller :

- votre glycémie;
- votre cœur, votre foie, vos reins et votre thyroïde pour s'assurer qu'ils fonctionnent bien;
- les effets d'AA-METOPROLOL SR sur les autres médicaments que vous prenez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise d'AA-METOPROLOL SR :

- avec des inhibiteurs calciques (comme le vérapamil et le diltiazem) administrés par injection dans une veine (par voie intraveineuse) pourrait augmenter le risque d'arrêt cardiaque;
- avec des anesthésiques par inhalation utilisés pendant l'intervention chirurgicale pourrait réduire davantage votre fréquence cardiaque;
- avec des glucosides digitaliques (comme la digoxine), utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque, pourrait entraîner une fréquence cardiaque extrêmement basse.

Les produits suivants pourraient également interagir avec AA-METOPROLOL SR :

- aldesleukine, un médicament utilisé pour traiter le cancer du rein
- alcool
- médicaments qui diminuent la tension artérielle (p. ex. guanéthidine, bétanidine, réserpine, alpha-méthyl dopa, clonidine)
- médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers (p. ex. quinidine, tocainide, procaïnamide, ajmaline, amiodarone, flécaïnide, disopyramide, propafénone, lidocaïne)
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme :
 - inhibiteurs calciques, comme le vérapamil et le diltiazem, pris par la bouche
 - hydralazine
 - prazosine
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans l'œil (p. ex. timolol)
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)
- antidépresseurs (p. ex. fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, bupropion, clomipramine, désipramine)
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, thioridazine)

- antirétroviraux (p. ex. ritonavir)
- antihistaminiques utilisés pour traiter le rhume des foins (p. ex. diphénhydramine)
- antipaludéens (p. ex. hydroxychloroquine ou quinine)
- antifongiques (p. ex. terbinafine)
- dipyridamole, utilisé pour réduire le risque de caillots sanguins
- alcaloïdes de l'ergot, utilisés pour la prévention et le traitement des migraines
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques
- rifampicine (un antibiotique)
- anesthésiques, médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale (p. ex. lidocaïne)
- médicaments utilisés pour traiter la douleur à la poitrine (angine de poitrine) (p. ex. nitroglycérine)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'inflammation
- insuline ou médicaments oraux utilisés pour traiter les taux élevés de sucre dans le sang (diabète)
- adrénaline ou substances semblables (sympathomimétiques), contenues dans certaines gouttes oculaires et nasales, et dans certains médicaments contre la toux ou remèdes contre le rhume (p. ex. noradrénaline, isoprénaline, éphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine, et dérivés de la xanthine)

Comment prendre AA-METOPROLOL SR :

Lorsque votre professionnel de la santé a déterminé la posologie de comprimés de tartrate de métoprolol ordinaires appropriée à votre état de santé, vous pourriez passer aux comprimés AA-METOPROLOL SR. Les comprimés AA-METOPROLOL SR sont pratiques parce que vous ne les prenez qu'une fois par jour.

Prenez AA-METOPROLOL SR :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué
- en avalant le comprimé entier
- le matin, de préférence durant un repas ou tout de suite après

Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre AA-METOPROLOL SR sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé. Cela pourrait causer des douleurs à la poitrine ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devez cesser de prendre AA-METOPROLOL SR, votre dose sera réduite lentement jusqu'à ce que vous arrêtiez complètement de prendre le médicament.

Posologie habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la quantité d'AA-METOPROLOL SR que vous devez prendre chaque jour, selon votre état de santé.

Selon votre réponse au traitement, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

Les doses d'entretien habituelles chez l'adulte sont les suivantes :

- Pour traiter l'hypertension : de 100 à 200 mg par jour. Votre professionnel de la santé pourrait ajouter un autre médicament, comme un diurétique (médicament qui aide à uriner) que vous pouvez prendre en même temps qu'AA-METOPROLOL SR pour traiter votre hypertension.
- Pour traiter la douleur à la poitrine (angine de poitrine) : 200 mg par jour.
- Pour aider à prévenir une autre crise cardiaque : 100 mg deux fois par jour.

Surdose :

Voici quelques-uns des effets d'une surdose d'AA-METOPROLOL SR :

- tension artérielle très basse
- rythme cardiaque anormalement lent ou irrégulier
- insuffisance ou arrêt cardiaque
- douleur à la poitrine soudaine et oppressive (crise cardiaque)
- douleur à la poitrine, difficulté à respirer en position couchée
- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)
- choc cardiogénique (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers les organes du corps)
- perte de conscience
- crises convulsives
- nausées et vomissements
- décoloration bleue des lèvres, de la langue et de la peau
- décès

La prise d'AA-METOPROLOL SR avec de l'alcool, des médicaments qui diminuent la tension artérielle, de la quinidine ou des médicaments qui ont un effet calmant sur l'organisme (p. ex. des barbituriques) peut aggraver les signes et symptômes que vous présentez.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-METOPROLOL SR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose comme prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AA-METOPROLOL SR?

Les effets secondaires possibles d'AA-METOPROLOL SR ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- évanouissement
- étourdissements
- sensation de tête légère
- baisse de la tension artérielle lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout
- bouffées de chaleur
- rêves ou cauchemars d'apparence réelle
- maux de tête
- faiblesse
- troubles du sommeil
- fatigue, surtout associée à l'activité
- sensation de picotement dans les extrémités (signes de paresthésie)
- anxiété
- manque d'énergie et sensation de fatigue (léthargie)
- brûlures d'estomac
- augmentation des flatulences
- essoufflement, surtout associé à l'effort
- respiration sifflante
- congestion ou écoulement nasal, éternuements et démangeaisons nasales
- éruptions cutanées
- transpiration
- démangeaisons cutanées
- sensibilité accrue de la peau au soleil
- perte de cheveux
- spasmes musculaires
- arthrite
- impuissance
- diminution de la libido
- bourdonnements dans les oreilles
- sécheresse, démangeaisons ou rougeur oculaires
- vision trouble
- augmentation du poids
- confusion
- augmentation des taux de triglycérides (lipides) dans le sang et diminution des taux de cholestérol

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : diminution de la fréquence cardiaque causant des étourdissements ou un évanouissement.		√	
Troubles gastro-intestinaux : constipation, anorexie, gêne abdominale, indigestion, diarrhée, nausées ou vomissements.		√	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).		√	
Douleur à la poitrine		√	
Asthme ou bronchospasme (problèmes respiratoires) : difficulté à respirer et à tousser, oppression thoracique, respiration sifflante ou sifflement lors de la respiration.		√	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Œdème : enflure des chevilles.	√		
Battements cardiaques lents ou irréguliers (palpitations).		√	
Apparition ou aggravation du psoriasis : éruption cutanée (sous forme d'éruption cutanée avec démangeaisons, plaques épaisses de peau de couleur rouge/argentée).	√		
Réaction allergique : éruption cutanée, enflure des lèvres, du visage ou du cou, essoufflement, difficulté à parler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, maux de cœur, vomissements, urticaire ou éruption cutanée.			√
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.		√	
Maladie de La Peyronie (affection dans laquelle du tissu cicatriciel se forme sous la peau du pénis) : douleur au pénis, raccourcissement du pénis, problèmes d'érection ou courbure importante du pénis.		√	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas.		√	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
poids, sentiment de dévalorisation, culpabilité, regrets, impuissance ou désespoir, retrait des situations sociales ou familiales, ainsi que des rassemblements et des activités avec des amis, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou suicidaires.			
Modification de la personnalité et confusion.		√	
Modifications de la vision : vision trouble, perte de vision ou sensibilité accrue à la lumière.	√		
Modifications de l'ouïe : bruits, diminution ou perte de l'ouïe.	√		
Gangrène : orteils ou doigts froids au toucher, décolorés et douloureux.			√
Problèmes de reins : modification de la fréquence des mictions, enflure des extrémités, fatigue, éruption cutanée, démangeaisons, nausées, vomissements.	√		
Fibrose rétropéritonéale (trouble caractérisé par une enflure et la formation de tissu cicatriciel dans le fond de la cavité abdominale) : douleur au bas du dos, insuffisance rénale (faible taux d'urine ou absence d'urine), tension artérielle élevée, caillot sanguin dans les jambes.			√
Syndrome oculo-muco-cutané (réaction cutanée grave) : yeux rouges, irrités et larmoyants, éruption cutanée et infection de			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'oreille.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bloc cardiaque : sensation de tête légère, évanouissement, étourdissements, essoufflement, nausées ou fatigue.			√
Phénomène de Raynaud (épisodes de flux sanguin réduit) : sensation de froid aux doigts et aux orteils (et parfois au nez, aux lèvres et aux oreilles), sensation de picotement, changement de couleur de la peau qui passe du blanc au bleu.			√
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau.			√
Thrombopénie (faible taux de plaquettes) : bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue, faiblesse.			√
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez les comprimés AA-METOPROLOL SR à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur AA-METOPROLOL SR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir le dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients » en consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en composant le 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 12 octobre 2022