

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol)

Comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg

USP

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 18 février 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 169910

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol)

Comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) est un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques qui, comme l'ont montré des études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, possède une action sélective sur les récepteurs β_1 -adrénergiques, situés principalement dans le muscle cardiaque. Toutefois, la sélectivité de cet agent n'étant pas absolue, l'administration de fortes doses de TEVA-METOPROLOL inhibe également les récepteurs β_2 -adrénergiques, lesquels sont situés principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires. Employé dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine, cet agent est également utilisé pour réduire la mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde.

On n'a pas établi le mécanisme par lequel le métoprolol exerce son action *antihypertensive*, mais les facteurs suivants pourraient entrer en ligne de compte :

- a) réduction de la fréquence, de la contractilité et du débit cardiaques par antagonisme compétitif de la tachycardie induite par l'action des catécholamines sur les récepteurs bêta du cœur;
- b) inhibition de la libération de rénine par les reins;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

En s'opposant aux effets des catécholamines sur le cœur, à savoir l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'augmentation de la vitesse et du degré de contraction du myocarde ainsi que la hausse de la tension artérielle, le métoprolol réduit la demande du cœur en oxygène quel que soit l'effort, ce qui en fait un agent utile dans le traitement au long cours de l'*angine de poitrine*. Toutefois, chez les patients présentant insuffisance cardiaque, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut entraîner une augmentation des besoins du cœur en oxygène par suite d'un allongement des fibres du ventricule gauche et de la pression télodiastolique.

Les mécanismes concourant à la *réduction de la mortalité chez les patients victimes d'un infarctus aigu du myocarde* ne sont pas entièrement connus.

Pharmacocinétique

L'absorption du métoprolol est rapide et complète chez l'homme, le métabolisme oxydatif hépatique ayant lieu essentiellement au niveau du cytochrome P₄₅₀ 2D6. Toutefois, les concentrations plasmatiques observées à la suite de l'administration orale sont environ deux fois moins élevées que celles observées à la suite de l'administration par voie intraveineuse, ce qui indique qu'environ 50 % du produit est dégradé par métabolisme de premier passage.

Les concentrations plasmatiques obtenues après administration orale varient grandement d'un sujet à l'autre, mais elles sont relativement reproductibles chez un même patient. Elles culminent au bout d'environ 1,5 à 2 heures avec les préparations traditionnelles, tandis qu'avec les préparations à libération prolongée, le pic s'observe environ 4 à 5 heures après l'administration. Le pourcentage de la biodisponibilité générale du médicament augmente en fonction de la dose et est donc plus élevé après l'administration orale de doses répétées qu'après l'administration d'une dose unique. En outre, la disponibilité générale peut augmenter de 30 % à 40 % lorsque la dose orale est prise avec de la nourriture. Seule une petite fraction (environ 12 %) se lie à l'albumine sérique humaine. Le métabolisme oxydatif hépatique du métoprolol a lieu essentiellement par l'entremise de l'isoenzyme CYP 2D6. L'élimination se fait surtout par biotransformation hépatique et la demi-vie plasmatique est de 3,5 heures en moyenne (entre 1 et 9 heures). La clairance totale est d'environ 1 L/min et le taux de liaison aux protéines, d'environ 5 % à 10 %. Moins de 5 % de la dose de métoprolol se retrouve telle quelle dans l'urine. Le reste est excrété par les reins sous forme de métabolites qui ne semblent pas avoir d'importance clinique.

La biodisponibilité générale et la demi-vie du métoprolol observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ne diffèrent pas significativement de celles observées chez les sujets normaux, mais l'excrétion des métabolites est réduite. Ainsi, une importante accumulation a-t-elle été observée chez les patients dont le TFG est d'environ 5 mL/min, mais comme l'accumulation de ces métabolites n'influence pas l'effet bêtabloquant, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Les concentrations plasmatiques de métoprolol observées chez les personnes âgées ne diffèrent pas sensiblement de celles observées chez les jeunes patients, mais celles des métabolites actifs majeurs sont plus élevées chez les aînés.

La cirrhose peut faire augmenter la biodisponibilité du métoprolol et en réduire la clairance totale.

Pharmacodynamie

Un effet bêtabloquant important (mesuré par le ralentissement de la fréquence cardiaque à l'effort) se produit dans l'heure qui suit l'administration de la dose orale, et sa durée est proportionnelle à la dose. Ainsi a-t-on observé une réduction de 50 % de l'effet maximal 3,3, 5,0 et 6,4 heures respectivement après l'administration orale de doses uniques de 20, 50 et 100 mg à des sujets normaux. Une réduction significative de la tension systolique à l'effort était observable 12 heures après l'administration répétée de doses orales de 100 mg deux fois par jour.

Il existe une relation linéaire entre le logarithme des concentrations plasmatiques et la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort. Cependant, l'activité antihypertensive ne semble pas être liée aux taux plasmatiques. Compte tenu de la variation des concentrations plasmatiques obtenues avec une dose donnée et de l'absence de relation constante entre la dose et l'activité antihypertensive, la posologie doit être déterminée par ajustement individuel de la dose.

Selon des études menées chez des hypertendus et chez des patients atteints d'angine de poitrine, douze heures après l'administration de comprimés ordinaires, les concentrations plasmatiques s'élèvent à 28 – 46 ng/mL.

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés pelliculés de tartrate de métoprolol à 100 mg — Teva-Metoprolol (Teva Canada Limitée, Canada) et Lopresor® (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. autrefois connu sous le nom de Ciba-Geigy) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité randomisée croisée à deux traitements et deux séquences, menée en deux périodes chez 12 hommes et femmes à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique de 100 mg des médicaments à l'étude.

Métoprolol (1 x 100 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng•h/mL)	460,6 496,1 (42,0)	463,2 499,7 (41,0)	99,4	92,0 – 107,5
C _{max} (ng/mL)	99,5 103,4 (28,1)	96,7 100,1 (25,1)	102,9	97,1 – 109,1
t _{max} § (h)	1,7 (23,5)	1,8 (16,7)		
t _{1/2} § (h)	2,18 (53,8)	2,51 (47,8)		

* Comprimés TEVA-METOPROLOL à 100 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Lopresor® (tartrate de métoprolol) à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. autrefois connu sous le nom de Ciba-Geigy), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés non enrobés de tartrate de métoprolol à 100 mg — Teva-Metoprolol (Teva Canada Limitée, Canada) et Betaloc® (AstraZeneca Canada inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité randomisée croisée à deux traitements et deux séquences, menée

en deux périodes chez 12 hommes et femmes à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique de 100 mg des médicaments à l'étude.

Métoprolol (1 x 100 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	709,7 842,7 (57,5)	686,6 844,3 (62,2)	103,4	94,3 – 113,3
C _{max} (ng/mL)	111,7 119,5 (35,8)	107,6 116,3 (39,9)	103,7	95,1 – 113,2
t _{max} § (h)	2,1 (40,7)	1,8 (33,6)		
t _{1/2} § (h)	4,5 (37,3)	4,2 (34,2)		

* Comprimés TEVA- METOPROLOL à 100 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Betaloc® (tartrate de métoprolol) à 100 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée. Il peut être administré seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration de métoprolol est compatible avec l'utilisation concomitante d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et, en général, cette combinaison est plus efficace que le tartrate de métoprolol seul. On possède peu de données concernant l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs, mais aucune incompatibilité avec le métoprolol n'a été mise en évidence.

TEVA-METOPROLOL n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

TEVA-METOPROLOL est indiqué pour le traitement à long terme de l'angine de poitrine causée par la cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

Dans la mesure où le bilan hémodynamique est stable, TEVA-METOPROLOL est indiqué dans

le traitement des patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde avéré ou soupçonné, afin de réduire le taux de mortalité cardiovasculaire.

Chez les patients dont l'infarctus a été confirmé, le traitement par voie orale peut commencer dans les 3 à 10 jours faisant suite à la phase aiguë (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On ne dispose pas de données permettant de savoir si le traitement procure des bienfaits en cas d'administration plus tardive.

D'après les essais cliniques, il n'y a aucun avantage à administrer un traitement précoce par le métoprolol chez les patients dont l'infarctus n'est pas confirmé.

L'étude COMMIT a montré que l'administration par voie intraveineuse, puis par voie orale du métoprolol à des patients d'origine chinoise dont 25 % présentaient une affection de classe II ou III selon Killip entraînait un choc cardiogénique à une fréquence excessive (5,0 % par rapport à 3,9 % pour le placebo), surtout dans les 24 heures suivant l'admission (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Hypersensibilité connue au métoprolol et à ses dérivés;
2. Bradycardie sinusale;
3. Maladie du sinus;
4. Bloc AV du deuxième ou du troisième degré;
5. Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire;
6. Insuffisance cardiaque avérée;
7. Choc cardiogène;
8. Trouble grave de la circulation artérielle périphérique;
9. Anesthésie par un agent produisant une dépression du myocarde, par exemple avec l'éther.

Contre-indications additionnelles chez les patients présentant un infarctus du myocarde

TEVA-METOPROLOL est contre-indiqué chez les patients qui présentent : une fréquence cardiaque < 45 bpm; un bloc cardiaque de premier degré important (intervalle PR \geq 0,24 s); une pression systolique < 100 mmHg ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir MISES EN GARDE).

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

L'administration de tartrate de métoprolol à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque commande une prudence particulière. En effet, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire chez les insuffisants cardiaques, et son inhibition par un bêtabloquant risque toujours de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter l'insuffisance cardiaque. L'action inotrope positive de la digitale peut être réduite par

l'effet inotrope négatif du tartrate de métoprolol en cas d'administration concomitante. Les effets dépresseurs des bêtabloquants et des digitaliques sur la conduction AV s'additionnent et peuvent provoquer une bradycardie. Il en est de même des associations avec des antagonistes du calcium (du type vérapamil) ou avec certains antiarythmiques (voir Interactions médicamenteuses).

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde peut, après un certain temps, conduire à une insuffisance cardiaque ou à une hypotension (tension systolique ≤ 90 mmHg) dans certains cas. Il faut donc, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, procéder à une digitalisation complète du patient et/ou lui administrer un diurétique, puis surveiller de près sa réaction. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faudra réduire la dose de métoprolol ou mettre fin au traitement.

Interruption brusque du traitement

Les patients atteints d'angine doivent être mis en garde contre l'interruption brusque du traitement par le métoprolol. En effet, des cas d'exacerbation grave de l'angine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été signalés chez de tels patients par suite de l'interruption brusque d'un traitement par bêtabloquants. Du reste, les deux dernières complications peuvent se produire même en l'absence d'exacerbation préexistante de l'angine de poitrine. Par conséquent, l'interruption du traitement par le métoprolol chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde doit se faire graduellement, sur une période d'au moins 10 à 14 jours au cours de laquelle le patient sera observé de près, et pendant laquelle la dose sera réduite jusqu'à 25 mg une fois par jour pendant les 6 derniers jours. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre le traitement par le tartrate de métoprolol en procédant par paliers, et surveiller le patient d'encore plus près. Si l'angine de poitrine s'aggrave sérieusement, ou si une insuffisance coronarienne aiguë survient, on recommande de reprendre le traitement par le métoprolol le plus tôt possible, du moins temporairement.

On doit aviser les patients de ne pas interrompre leur traitement ou y mettre fin sans d'abord consulter le médecin. Étant donné que la coronaropathie est une affection courante et qu'elle peut passer inaperçue, il peut être prudent de ne pas interrompre l'administration de métoprolol brusquement, même si le médicament ne sert qu'au traitement de l'hypertension.

Syndrome oculo-muco-cutané

Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival associés aux bêtabloquants, dont le tartrate de métoprolol, ont été signalés. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (le practolol). Bien que ce syndrome n'ait été observé ni avec le métoprolol ni avec d'autres agents semblables, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

Bradycardie sinusale grave

Une bradycardie sinusale grave peut se manifester pendant l'utilisation du métoprolol, le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale. Il peut arriver, dans de très

rare cas, qu'un trouble de la conduction AV préexistant de degré modéré s'aggrave et entraîne un bloc AV. En pareil cas, on doit réduire la posologie. L'administration d'atropine, d'isoprotérénol ou de dobutamine est à envisager chez les patients qui présentent un infarctus aigu du myocarde.

Thyréotoxicose

Bien que le métoprolol se soit avéré efficace dans le traitement symptomatique (traitement d'appoint) de la thyrotoxicose, les effets délétères possibles d'un traitement prolongé n'ont pas encore été évalués. Le blocage des récepteurs β peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications et faire ainsi croire à tort que l'état du patient s'améliore. Par conséquent, l'interruption brusque d'un traitement par le tartrate de métoprolol peut être suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, voire d'une crise thyrotoxicque.

Infarctus du myocarde - Mises en garde additionnelles

Intervention en phase aiguë

L'administration intraveineuse de métoprolol en phase aiguë d'un infarctus du myocarde ne doit être effectuée que par un personnel expérimenté ayant à sa disposition le matériel nécessaire de réanimation et de surveillance.

Insuffisance cardiaque

La dépression du myocarde causée par le métoprolol peut mener à l'insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE ci-dessus). Il faut donc être très prudent lorsqu'on administre le métoprolol à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque ou dont la réserve cardiaque est minimale. Si une insuffisance cardiaque se manifeste, administrer le traitement recommandé dans la section MISES EN GARDE.

Bradycardie sinusale grave

Voir *Bradycardie sinusale grave* ci-dessus.

Conduction AV

Le métoprolol ralentit la conduction AV et peut provoquer un bloc cardiaque important (intervalle PR $\geq 0,26$ s) du premier, du deuxième ou du troisième degré. Un infarctus aigu du myocarde peut également entraîner un bloc cardiaque.

En cas de bloc cardiaque, interrompre l'administration de métoprolol et administrer 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si ce traitement ne produit pas l'effet escompté, envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Hypotension

En cas d'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mmHg), il faut interrompre l'administration de métoprolol et évaluer soigneusement l'état hémodynamique du patient ainsi que l'étendue de la lésion myocardique. Une méthode effractive pourrait s'avérer nécessaire pour surveiller la pression veineuse centrale, la pression capillaire pulmonaire bloquée ainsi que la pression artérielle. Il faudra également administrer des liquides, des agents inotropes positifs et

recourir à une contreimpulsion par ballonnet ou à toute autre mesure thérapeutique jugée appropriée. Si l'hypotension est associée à une bradycardie sinusale ou à un bloc AV, le traitement devra viser à corriger ces complications (voir ci-dessus).

Infarctus aigu du myocarde chez des patients d'origine chinoise

L'administration de métoprolol par voie intraveineuse puis par voie orale s'est révélée entraîner des chocs cardiogéniques à une fréquence significativement accrue (5 % à l'emploi de métoprolol comparé à 3,9 % à l'emploi du placebo), surtout lors des 24 premières heures suivant l'admission, dans une population chinoise dont 25 % avaient une affection de classe II ou III selon Killip.

PRÉCAUTIONS

Maladies bronchospastiques

En règle générale, les patients atteints d'une affection bronchospastique ne devraient pas recevoir d'inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. Cependant, comme le tartrate de métoprolol possède une certaine sélectivité pour les récepteurs β_1 -adrénergiques, on peut l'administrer avec prudence aux patients qui sont atteints de maladie bronchospastique et qui ne répondent pas aux autres antihypertenseurs ou qui ne les tolèrent pas. Étant donné toutefois que le métoprolol n'agit pas exclusivement sur les récepteurs β_1 , il est préférable d'administrer un agoniste des récepteurs β_2 en concomitance avec la dose minimale de métoprolol. En pareil cas, il vaut mieux commencer par administrer de petites doses de métoprolol trois fois par jour plutôt que des doses plus élevées deux fois par jour, afin d'éviter les concentrations plasmatiques élevées associées aux intervalles posologiques prolongés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme on ignore jusqu'à quel point les agonistes des récepteurs β_2 peuvent exacerber l'ischémie myocardique et l'étendue de l'infarctus, l'emploi prophylactique de ces agents n'est pas recommandé chez les patients que l'on présume être atteints d'un infarctus aigu du myocarde ou qui le sont bel et bien. Si un bronchospasme se produit indépendamment de l'insuffisance cardiaque, il faut mettre fin au traitement par le métoprolol. Dépendamment de l'état clinique du patient, on peut administrer un dérivé de la théophylline ou un agoniste β_2 -adrénergique avec prudence, mais il faut savoir que ces deux types de médicaments peuvent entraîner de graves arythmies cardiaques.

Diabète et hypoglycémie

Le métoprolol doit être administré avec prudence aux diabétiques sujets à l'hypoglycémie spontanée (dont la plupart reçoivent une insulinothérapie). En effet, les β -bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë, surtout s'il s'agit d'agents non sélectifs.

Fonction hépatique

Le métoprolol doit être employé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, et des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées périodiquement pendant le traitement au long cours. En règle générale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les cirrhotiques, car le métoprolol se lie peu aux protéines (5 % – 10 %). On doit

toutefois envisager de réduire la dose en cas de signes d'insuffisance hépatique grave (p. ex. chez les patients ayant subi un pontage).

Réactions allergiques

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation α -adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs β dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Patients devant subir une chirurgie

Il n'est pas recommandé d'interrompre l'administration des inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques avant une intervention chirurgicale chez la majorité des patients, surtout chez ceux qui risquent de présenter une coronaropathie patente ou silencieuse. Cependant, il faut éviter d'administrer des anesthésiques susceptibles d'entraîner une dépression du myocarde. La dominance vagale, le cas échéant, peut être corrigée par l'administration de 1 à 2 mg d'atropine par voie intraveineuse.

Certains patients recevant bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée durant l'anesthésie. On a également signalé des cas où il a été difficile de rétablir et de maintenir les battements cardiaques.

L'administration aiguë de fortes doses de métoprolol à des patients subissant une intervention chirurgicale non cardiaque doit être évitée, car elle a été associée à de la bradycardie, à de l'hypotension et à des accidents vasculaires cérébraux, dont certains ont été mortels, chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le métoprolol étant un inhibiteur compétitif des agonistes β -adrénergiques, ses effets peuvent être abolis, au besoin, par l'administration de doses suffisantes de tels agonistes, comme l'isoprotérénol ou la dobutamine.

Artériopathie périphérique

Le métoprolol peut aggraver les symptômes de l'artériopathie périphérique, en raison principalement de son action hypotensive.

Phéochromocytome

Chez les patients atteints d'un phéochromocytome confirmé, l'administration d'un bêtabloquant doit s'accompagner de celle d'un alphabloquant en concomitance.

Temps de réaction

Les bêtabloquants peuvent avoir une incidence négative sur le temps de réaction. Par conséquent, il faut avertir le patient de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner des machines dangereuses ou d'entreprendre des tâches qui requièrent de la vigilance jusqu'à ce que sa réponse au métoprolol ait été déterminée.

Emploi durant la grossesse

Le métoprolol traverse le placenta. Étant donné que le métoprolol n'a pas été étudié chez les femmes enceintes, cet agent ne devrait pas être administré durant la grossesse. D'ailleurs, avant d'administrer quelque médicament que ce soit à une femme en mesure de procréer, on doit mettre en balance les avantages prévus et les risques potentiels.

Emploi durant l'allaitement

Bien que le métoprolol ne se retrouve dans le lait maternel qu'en très petites quantités, il faut se montrer prudent lorsqu'on administre le métoprolol à une femme qui allaite.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité du métoprolol n'ont pas été établies chez les enfants.

Emploi chez les personnes âgées

Il faut être prudent lorsqu'on administre le métoprolol à une personne âgée. En cas de diminution trop prononcée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, l'apport de sang aux organes vitaux pourrait devenir insuffisant.

Interactions médicamenteuses

Antihypertenseurs

La posologie du métoprolol doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient, en particulier si ce dernier reçoit d'autres antihypertenseurs en concomitance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

IMAO et inhibiteurs des neurones adrénergiques

Les patients qui reçoivent des IMAO ou des médicaments réduisant les taux de catécholamines (comme la réserpine ou la guanéthidine) doivent être surveillés de près, car l'action inhibitrice additionnelle du métoprolol sur les récepteurs β -adrénergiques peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique. Le métoprolol ne doit pas être associé à d'autres bêtabloquants. De même, les patients qui prennent un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme la paroxétine, la fluoxétine ou la sertraline en concomitance avec le métoprolol devraient être informés de la possibilité d'une augmentation de la concentration plasmatique de métoprolol. Cela est dû au fait que le métoprolol est métabolisé par le cytochrome P₄₅₀ 2D6 qui est inhibé par les ISRS.

Inhibiteurs calciques

De même que les autres bêtabloquants, le métoprolol ne doit pas être administré aux patients qui prennent des antagonistes du calcium de type vérapamil. Cependant, dans les cas exceptionnels où le médecin juge que le traitement est incontournable, l'administration du métoprolol doit

débuter graduellement, en milieu hospitalier, et sous étroite surveillance médicale. En effet, l'administration concomitante de métoprolol et d'inhibiteurs calciques peut avoir des effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs. Par ailleurs, le vérapamil et le diltiazem peuvent entraîner à une réduction de la clairance du métoprolol.

Antiarythmiques

Les bêtabloquants peuvent accentuer les effets inotropes et dromotropes négatifs des antiarythmiques, comme la quinidine et l'amiodarone. L'administration concomitante de ces agents avec des antiarythmiques comme la propafénone peut hausser le taux plasmatique du métoprolol.

Digitaliques

L'administration concomitante de digitaliques et de bêtabloquants risque de prolonger le temps de conduction auriculo-ventriculaire et d'induire une bradycardie.

Clonidine et syndrome de sevrage

La crise hypertensive que provoque parfois l'arrêt du traitement par la clonidine peut être accentuée en cas de blocage des récepteurs bêta. De l'avis de certains, on peut réduire le risque d'effets de rebond en interrompant l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine.

Antidiabétiques oraux

Il peut être nécessaire de rajuster la posologie des antidiabétiques oraux chez les patients qui reçoivent un bêtabloquant (voir PRÉCAUTIONS).

Indométhacine

L'administration concomitante d'indométhacine peut réduire les effets antihypertenseurs des bêtabloquants.

Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀

Le métoprolol est un substrat métabolique de l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P₄₅₀. Les médicaments qui agissent comme des agents inducteurs et inhibiteurs enzymatiques peuvent avoir un effet sur les concentrations plasmatiques du métoprolol. Les niveaux plasmatiques du métoprolol peuvent être haussés par l'administration concomitante de composés métabolisés par la CYP 2D6, comme les antihistaminiques, les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (p. ex. cimétidine, ranitidine), les antidépresseurs, les antipsychotiques et les inhibiteurs de la COX-2. La rifampicine peut abaisser les concentrations plasmatiques du métoprolol, alors que l'alcool et l'hydralazine peuvent les augmenter.

Lidocaïne

Le métoprolol peut réduire la clairance de la lidocaïne.

Anesthésiques par inhalation

Les anesthésiques par inhalation augmentent l'effet cardiodépresseur chez les patients suivant un traitement par un bêtabloquant.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les effets indésirables signalés, regroupés fonction des divers systèmes et appareils de l'organisme sont les suivants.

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE)

Effets secondaires consécutifs à la diminution du débit cardiaque, notamment : syncope, vertige, sensation de tête légère et hypotension orthostatique

Bradycardie marquée

Allongement de l'intervalle PR

Bloc AV du deuxième ou du troisième degré

Arrêt sinusal

Arythmies cardiaques

Palpitations

Douleurs thoraciques

Œdème

Refroidissement des membres

Claudication

Gangrène chez les patients ayant des antécédents de troubles circulatoires périphériques graves

Bouffées vasomotrices

Choc cardiogénique dans des cas d'infarctus aigu du myocarde*

Les réactions cardiovasculaires ci-dessous ont été signalées à la fréquence indiquée ci-dessous dans une étude contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde.

Effet indésirable	Métoprolol (%)	Placebo (%)
Hypotension (TS < 90 mmHg)	27,4	23,2
Bradycardie (FC < 40 bpm)	15,9	6,7
Bloc du 2 ^e ou du 3 ^e degré	4,7	4,7
Bloc du 1 ^{er} degré (PR ≥ 0,26 s)	5,3	1,9
Insuffisance cardiaque	27,5	29,6

* La fréquence était de 0,4 % supérieure par comparaison avec l'emploi du placebo lors d'une étude portant sur 46 000 patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, où la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % pour le groupe recevant le métoprolol et de 1,9 % pour le groupe recevant le placebo, en considérant le sous-groupe de patients dont l'indice de risque de choc était faible. L'indice de risque de choc est basé sur le risque absolu de choc de chaque personne, en fonction de l'âge, du sexe, du délai avant l'intervention, de la classe de Killip, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, des anomalies de l'ECG et des antécédents d'hypertension.

Système nerveux central

Céphalées
Étourdissements
Dépression mentale
Sensation de tête légère
Troubles de la concentration
Anxiété
Faiblesse
Fatigue
Sédation

Somnolence ou insomnie
Rêves d'apparence réelle/cauchemars
Vertige
Paresthésie
Hallucinations
Nervosité
Impuissance/troubles sexuels
Amnésie/troubles de mémoire
Confusion

Appareil digestif

Diarrhée
Constipation
Flatulence
Brûlures d'estomac

Nausées et vomissements
Douleur abdominale
Sécheresse buccale
Hépatite

Appareil respiratoire

Essoufflement
Respiration sifflante
Bronchospasme

État de mal asthmatique
Rhinite

Allergie/Dermatologie (voir MISES EN GARDE)

Éruptions cutanées (exanthème, urticaire, lésions dystrophiques, aggravation du psoriasis)
Sudation

Prurit

Photosensibilité

Yeux, oreilles, nez et gorge

Vue brouillée et troubles non spécifiques de la vue
Sécheresse et/ou démangeaison oculaires

Conjonctivite

Acouphène

Troubles auditifs (en cas d'administration de doses supérieures aux doses recommandées)
Dysgueusie

Problèmes divers

Crampes musculaires
Fatigue à l'effort
Gain pondéral

Alopécie
Arthrite
Maladie de La Peyronie

Arthralgie

Épreuves de laboratoire

Une élévation des paramètres de laboratoire suivants a été observée dans de rares cas : transaminases, azote uréique du sang, phosphatase alcaline et bilirubine. Des cas isolés de thrombocytopénie et de leucopénie ont été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Les manifestations le plus fréquemment associées à un surdosage avec un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques sont l'hypotension, la bradycardie, l'insuffisance cardiaque congestive, le bronchospasme et l'hypoglycémie. Le bloc auriculo-ventriculaire, le choc cardiogénique et l'arrêt cardiaque peuvent survenir, de même qu'une altération de la conscience (ou même le coma), des nausées, des vomissements et une cyanose.

La prise concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques aggravent les signes et les symptômes.

Les premières manifestations d'un surdosage surviennent de 20 minutes à 2 heures après la prise du médicament.

Traitement

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

En cas de surdosage, on doit toujours interrompre le traitement par TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol), puis hospitaliser le patient et le surveiller de près. Pour éviter l'absorption de toute trace de médicament encore présente dans le tube digestif, on peut faire un lavage d'estomac ou utiliser du charbon de bois activé. Au besoin, on pourra aussi avoir recours aux mesures thérapeutiques suivantes :

Bradycardie et hypotension

Commencer par administrer de 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse et/ou utiliser un stimulateur cardiaque. En l'absence d'une réponse satisfaisante, on peut faire suivre de norépinéphrine ou de dopamine (voir les PRÉCAUTIONS sur l'administration d'épinéphrine chez les patients traités aux bêtabloquants). On peut aussi envisager d'administrer du glucagon ou des ions calciques.

Insuffisance cardiaque

Administrer le traitement d'usage.

Bronchospasme

Le bronchospasme peut habituellement être levé en administrant des bronchodilatateurs tels que des bêta₂-agonistes.

Hypoglycémie

Administrer du glucose intraveineux.

Il ne faut pas oublier que le métoprolol est un inhibiteur compétitif de l'isoprotérénol et que, par conséquent, l'administration de doses élevées d'isoprotérénol devrait pouvoir abolir plusieurs des effets résultant de l'administration de fortes doses de métoprolol. Cependant, il ne faut pas négliger les complications possibles associées à des doses trop élevées d'isoprotérénol, par exemple l'hypotension et la tachycardie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension

Bien qu'il puisse être utilisé seul, TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) est habituellement administré avec un autre antihypertenseur, en particulier de type thiazidique (voir INDICATIONS).

La dose doit toujours être ajustée en fonction des besoins du patient, conformément aux lignes directrices suivantes.

Le traitement par TEVA-METOPROLOL devrait commencer par l'administration d'une dose de 50 mg *bid*. Si aucune réponse satisfaisante n'est observée après une semaine, la dose sera portée à 100 mg *bid*. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'augmenter davantage la dose quotidienne, par paliers de 100 mg administrés à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg *bid*, qui ne doit pas être dépassé. La dose d'entretien habituelle est de 100 à 200 mg une fois par jour.

Si l'on ajoute TEVA-METOPROLOL au schéma thérapeutique d'un patient qui prend déjà un antihypertenseur, il faut commencer par administrer une dose de 50 mg *bid*. Après une ou deux semaines, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 100 mg au besoin, que l'on administrera à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée.

Angine de poitrine

La posologie recommandée pour le traitement de l'angine de poitrine est de 100 à 400 mg de TEVA-METOPROLOL administrés en doses fractionnées.

Le traitement doit commencer à raison de 50 mg *bid* 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.

Procéder chaque semaine à une évaluation du patient afin de déterminer si la dose doit être

augmentée encore davantage et, le cas échéant, augmenter la dose par paliers de 100 mg, sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour, administrée en 2 ou 3 doses fractionnées.

La dose de TEVA-METOPROLOL ne doit pas dépasser 400 mg par jour.

Infarctus du myocarde

Contre-indications additionnelles

SEULS LES PATIENTS CHEZ QUI L'ON SOUPÇONNE UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ET QUI RÉPONDENT AUX CRITÈRES SUIVANTS PEUVENT ÊTRE TRAITÉS, DE LA MANIÈRE DÉCRITE CI-DESSOUS.	
Tension artérielle systolique	≥ 100 mmHg
Fréquence cardiaque	≥ 45 bpm
Intervalle PR	< 0,24 s
Râles	< 10 cm
Circulation périphérique adéquate	

Traitement précoce

Durant la phase précoce d'un infarctus du myocarde confirmé ou soupçonné, on peut amorcer le traitement par le métoprolol dès l'arrivée du patient à l'hôpital. Le traitement doit être administré dans une unité de soins coronariens ou dans une unité semblable dès que l'état hémodynamique du patient a été stabilisé.

À ce stade, commencer le traitement par l'injection de 3 bolus i.v. de 5 mg de métoprolol chacun, à environ 2 minutes d'intervalle. Surveiller étroitement la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'ÉCG pendant l'injection du métoprolol et, si une réaction cardiovasculaire indésirable se produit, interrompre immédiatement l'administration i.v. Surveiller alors le patient de près et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Si le patient tolère bien la dose totale i.v. (15 mg), on peut commencer à lui administrer un comprimé TEVA-METOPROLOL de 50 mg toutes les 6 heures 15 minutes après la dernière dose i.v., puis continuer ainsi pendant 48 heures. Par la suite, on administrera 100 mg deux fois par jour en guise de traitement d'entretien (voir **Traitement tardif**).

Si le patient ne semble pas tolérer la dose totale i.v., commencer le traitement par l'administration de 25 mg ou 50 mg de métoprolol toutes les 6 heures (selon le degré d'intolérance), 15 minutes après l'administration de la dernière dose i.v., ou dès que l'état clinique du patient le permet. En cas d'intolérance grave, interrompre définitivement l'administration de métoprolol (voir MISES EN GARDE).

Traitement tardif (à n'administrer que chez les patients chez qui l'infarctus a été confirmé)

En cas de contre-indications thérapeutiques durant la phase initiale d'un infarctus du myocarde, d'intolérance à la dose i.v. totale ou de report du traitement pour une raison quelconque, le traitement par TEVA-METOPROLOL peut débuter à raison de 100 mg deux fois par jour dès que l'état du patient le permet. Amorcer le traitement 3 à 10 jours après la crise aiguë et le poursuivre pendant au moins 3 mois. Bien que l'efficacité du métoprolol n'ait pas été démontrée

de manière concluante au-delà de 6 mois, les données provenant d'études faites avec d'autres bêtabloquants laissent entendre que le traitement devrait être poursuivi pendant 1 à 3 ans.

Insuffisance hépatique

En règle générale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les cirrhotiques, car le métoprolol se lie peu aux protéines (5 % – 10 %). On doit toutefois envisager de réduire la dose en cas de signes d'insuffisance hépatique grave (p. ex. chez les patients ayant subi un pontage).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

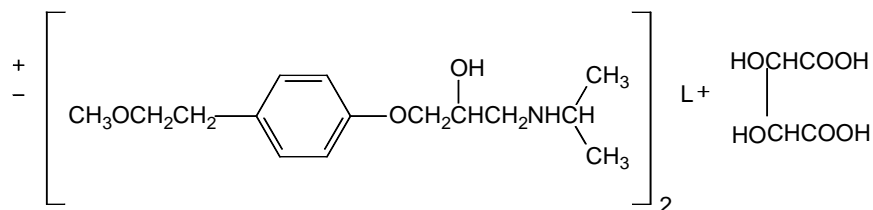
Dénomination courante : Tartrate de métoprolol, USP

Formule brute : $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Masse moléculaire : 684,82

Dénomination systématique : L-(+)-Tartrate de (\pm)-1-(isopropylamino)-3-[p-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-2-propanol (2:1)

Formule développée :



Description : Le tartrate de métoprolol se présente sous forme de poudre cristalline blanche inodore au goût amer.

Solubilité : Le tartrate de métoprolol est très soluble dans l'eau, entièrement soluble dans le dichlorométhane et l'alcool, légèrement soluble dans l'acétone et insoluble dans l'éther.

Composition

Chaque comprimé **pelliculé** TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) à 100 mg contient 100 mg de tartrate de métoprolol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : AD&C bleu n° 2, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé **pelliculé** TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) à 50 mg contient 50 mg de tartrate de métoprolol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : AD&C jaune n° 6, amidon de maïs, cellulose microcristalline, D&C rouge n° 30, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé **non enrobé** TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) à 100 mg contient 100 mg de tartrate de métoprolol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé **non enrobé** TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) à 50 mg contient 50 mg de tartrate de métoprolol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé **non enrobé** TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol) à 25 mg contient 25 mg de tartrate de métoprolol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations concernant la conservation

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C et les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés pelliculés TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol)

100 mg : Comprimés pelliculés sécables bleu pâle, biconvexes en forme de capsule, portant l'inscription **N | 100** en relief du côté rainuré et unis de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés ainsi qu'en boîtes de 100 doses unitaires.

50 mg : Comprimés pelliculés sécables roses, biconvexes en forme de capsule, portant l'inscription **N | 50** gravée du côté rainuré et unis de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés ainsi qu'en boîtes de 100 doses unitaires.

Comprimés non enrobés TEVA-METOPROLOL (tartrate de métoprolol)

100 mg : Comprimés sécables non enrobés biconvexes, de forme ronde et de couleur blanche, portant l'inscription **N**
100
gravée du côté rainuré et unis de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

50 mg : Comprimés sécables non enrobés biconvexes, de forme ronde et de couleur blanche, portant l'inscription **N**
50
gravée du côté rainuré et unis de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

25 mg : Comprimés sécables non enrobés, de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription **N | N** gravée du côté rainuré et **25** de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Chez le chat anesthésié, le métoprolol a entraîné une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde en réponse à la stimulation sympathique. La DE_{50} correspondant au blocage de la réponse chronotrope à la stimulation nerveuse était environ 7 fois moins élevée que celle correspondant à l'inhibition de la stimulation par l'isoprotérénol. Le métoprolol a fait baisser la fréquence cardiaque chez le chien conscient, au repos comme à l'effort. Exception faite de la prolongation de l'intervalle PR, l'ÉCG n'a pas changé.

Chez le chat anesthésié, l'administration intraveineuse de doses de métoprolol allant jusqu'à 2,0 mg/kg n'a pas modifié de manière significative la réponse pressive à l'épinéphrine administrée par voie intraveineuse.

Chez le chat anesthésié, les doses de métoprolol i.v. requises pour inhiber la réponse vasodilatatrice du membre postérieur à l'injection intra-artérielle d'isoprotérénol ont été nettement supérieures (DE_{50} : 5 mg/kg) à celles requises pour inhiber l'augmentation de la réponse chronotrope (DE_{50} : 0,4 mg/kg) ou l'augmentation de la force de contraction (DE_{50} : 0,2 mg/kg).

Chez cinq volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose intraveineuse de 10 mg de métoprolol a réduit de 13 % la tachycardie provoquée par l'effort et de 13 % la tension artérielle systolique mesurée durant l'effort. La baisse de la tension artérielle moyenne observée après l'administration d'épinéphrine a été abolie par le métoprolol, tandis que la hausse de la tension artérielle systolique a été réduite de 50 %. Dans l'avant-bras, la résistance vasculaire est demeurée la même après l'administration de métoprolol.

Chez des volontaires sains, l'administration i.v. de 0,15 mg/kg de métoprolol a produit une réduction considérable — soit de 1,3 L/min au repos et de 3,6 L/min à l'effort — du débit cardiaque. La réduction moyenne de la fréquence cardiaque a été de 9 bpm au repos et de 16 bpm à l'effort. La pression auriculaire droite a augmenté de manière significative tant au repos qu'à l'effort. L'administration du médicament n'a pas eu d'incidence marquée sur la consommation d'oxygène, mais une augmentation significative de la différence artério-veineuse en O_2 a été observée, qui se chiffrait à 6 mL/L au repos et à 20 mL/L à l'effort.

Des études menées chez des chats réserpinisés ont montré que le métoprolol est dépourvu d'activité (intrinsèque) stimulante à l'endroit des récepteurs β . L'administration de doses cumulatives allant jusqu'à 0,85 mg/kg n'a pas eu d'incidence significative sur la fréquence cardiaque ou sur la force de contraction du cœur.

L'administration d'une dose orale unique de 40 mg de métoprolol à 17 patients angineux 90 minutes avant l'épreuve d'effort a entraîné une augmentation du travail total de 40 %, lequel est passé de 5 994 kpm à 8 462 kpm. L'apparition de la douleur et de la dépression du segment ST a été retardée, passant de 11,8 min à 16,9 min dans le premier cas, et de 9,9 min à 13,9 min dans le second.

Effets sur la fonction pulmonaire

L'effet de l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de métoprolol sur la résistance spécifique des voies respiratoires (RS_{vr}) a été évalué chez six volontaires en bonne santé et chez douze patients souffrant d'asthme bronchique. Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé dans cet essai. Le métoprolol n'a pas eu d'effet important sur la RS_{vr} chez les sujets en bonne santé, mais chez les asthmatiques, il a entraîné une hausse significative de ce paramètre. Des résultats semblables ont été observés avec l'administration d'une dose de 80 mg de propranolol.

Dans le cadre d'une étude contrôlée, 17 patients souffrant d'asthme bronchique ont reçu un bronchodilatateur (terbutaline) en concomitance avec 50 mg ou 100 mg *bid* de métoprolol. Le VEMS n'a diminué que dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, ce qui témoigne d'un certain effet inhibiteur à l'endroit des récepteurs β_2 .

Autres effets

Le métoprolol a un effet de type anesthésique local négligeable sur le nerf sciatique isolé de la grenouille, de même que dans le test du réflexe peaucier chez le cobaye. L'effet cardiostimulant de la ouabaïne, du glucagon et de la théophylline n'a pas été affecté par l'administration d'une dose de 2 à 3 mg/kg chez le chat anesthésié. À cette dose, le métoprolol s'est avéré dépourvu d'effets anticholinergique, ganglioplégique, antihistaminique et alphalytique chez le chat.

Le métoprolol inhibe l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le furosémide.

Le métoprolol agit sur les effets métaboliques provoqués par l'isoprotérénol, c'est-à-dire qu'il inhibe l'augmentation de la libération de glycérol, de glucose, d'insuline et d'acides gras libres.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Solution (%)	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	i.v.	1	69,4 ± 5,1
Souris	F	i.v.	1	79,9 ± 4,5
Souris	M	p.o.	23	2 460 ± 210
Souris	F	p.o.	25	2 300 ± 200
Rat	M	i.v.	5	71,9 ± 4,4
Rat	F	i.v.	5	74,3 ± 4,4
Rat	M	p.o.	50	4 760 ± 1210
Rat	F	p.o.	50	3 470 ± 580

Les symptômes d'intoxication chez le rat comprenaient les manifestations suivantes : sédation, horripilation, ataxie, irritation, spasmes et larmolement. Les rats étaient conscients avant leur décès, qui est survenu 5 à 10 minutes après l'injection intraveineuse et 6 à 20 heures après l'administration orale.

Chez la souris, les symptômes les plus prononcés étaient la sédation, l'hypersensibilité, l'irritation, les spasmes et le ptosis. Des convulsions ont été observées avant le décès, qui est survenu 5 minutes après l'injection intraveineuse.

Aucun symptôme d'intoxication n'était apparent 24 heures après l'administration du médicament chez les animaux ayant survécu au traitement.

Toxicité subaiguë

Toxicité subaiguë chez l'animal.

Espèce	Souche	Sexe		N ^{bre} de groupes	N ^{bre} d'animaux/ groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude (semaines)	Effets toxiques
		M	F						
Rat	Sprague-Dawley	40	40	4	10 M 10 F	S ^a , 10, 50, 100 (après 14 jours, la dose de 100 mg/kg/jour a été portée à 200 mg/kg/jour)	PO	5	Légère ↑ de l'hématocrite et légère ↓ de la glycémie chez les F ayant reçu la dose élevée.
Chien	Beagle	1	1	1	1 M 1 F	40 mg/jour x 3 jours, ↑ 20 mg/kg/jour → 140 mg/kg x 6 jours → 160 mg/kg/jour	PO	3	Troubles de l'équilibre; ↑ du tonus musculaire abdominal, mydriase, hyperhémie des muqueuses visibles. Décès d'un animal à 140 mg/kg.
Chien	Beagle	1	2	2	1 M	80 mg/kg <i>bid</i> /1 jour; 2 jours plus tard, dose unique de 100 mg/kg 20 mg/kg <i>bid</i> , ↑ de 20 mg/kg <i>bid</i> tous les 5 jours → 120 mg/kg <i>bid</i>	PO	3/7	Troubles de l'équilibre; vomissements, prostration, dyspnée, perte de conscience, décès.
					2 F		PO	4	Vomissements; ↑ de la salivation, tremblements, ataxie, décès d'un animal à la dose la plus élevée.
Chien	Beagle	4	4	4	1 M 1 F	0, 5, 20, 40	PO	4	Aucun.
Chien	Beagle	3	3	3	1 M 1 F	S, 0,5, 5	IV	2	Prolongation de l'intervalle PR.
Chien	Beagle	2	2	2	1 M 1 F	S, 5	IV	2	Prolongation de l'intervalle PR.

^a Soluté physiologique salin.

Toxicité chronique

Toxicité chronique chez l'animal.

Espèce	Souche	Sexe		N ^{bre} de groupes	N ^{bre} d'animaux/ groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude (mois)	Effets toxiques
		M	F						
Rat	Sprague-Dawley	60	60	4	15 M 15 F	S ^a , 10, 100, 200; Après 13 semaines, la dose élevée a été portée à 200 mg/kg/jour.	PO	6	Aucun.
Chien	Beagle	11	11	1 (témoin) 3 (traitement actif)	2 M 2 F 3 M 3 F	0, 5, 20, 40 mg/g <i>bid</i> ; Après 7 semaines, la dose élevée a été portée à 50 mg/kg <i>bid</i> ; après 3 semaines, la dose intermédiaire a été portée à 30 mg <i>bid</i> et la dose élevée à 80 mg <i>bid</i> .	PO	6	Bradycardie; ↑ des intervalles PR et QT.
Chien	Beagle	24	24	1 (témoin) 3 (traitement actif)	6 M 6 F 6 M 6 F	0, 10, 60; les animaux du groupe à dose élevée ont reçu 120 mg/jour le 1 ^{er} jour, 60 mg/kg du 3 ^e au 8 ^e jour, 90 mg/kg/jour du 9 ^e au 22 ^e jour et 105 mg/kg/jour ensuite, jusqu'à la fin de l'étude.	PO	12	Aucun, exception faite du décès de 2 animaux le jour 1, dans le groupe à dose élevée.

^a Soluté physiologique salin.

Études sur la tératologie et la reproduction

Rat (Sprague-Dawley)

Des doses de 10, 50 et 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des rates gravides au nombre de 20 par groupe, du 6^e au 15^e jour de la gestation. Aucun des paramètres étudiés n'a été affecté par le traitement par le métoprolol.

Lapin (New Zealand White)

Des doses de 5, 12,5 et 25 mg/kg ont été administrées par voie orale à des lapines gravides au nombre de 20 par groupe, du 6^e au 18^e jour de la gestation. Les paramètres étudiés n'ont pas été grandement affectés, mais la taille des portées était plus petite dans le groupe à dose élevée, et le nombre de pertes fœtales, plus élevé. Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la fréquence des anomalies fœtales.

Rat (Sprague-Dawley)

Des doses de 10, 50 et 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des rates au nombre de 50 par groupe, du 15^e jour de la gestation au 21^e jour après l'accouchement, comprenant toute la période d'allaitement. Les paramètres étudiés chez les petits et chez les géniteurs n'ont pas été affectés par le traitement.

Rat (Charles River CD)

Des doses de 50 et de 500 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 10 rats mâles et de 20 rats femelles. Les mâles ont reçu le traitement à partir du 63^e jour avant l'accouplement, puis pendant toute la période d'accouplement. Les femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement ainsi que durant l'accouplement, la gestation, l'allaitement, et jusqu'au 21^e jour après l'accouchement. Certaines ont été sacrifiées au bout du 13^e jour de la gestation. La seule observation d'importance dans cette étude a été une légère réduction de la croissance intra-utérine chez les petits des animaux ayant reçu 50 ou 500 mg/kg, ainsi qu'une fréquence plus élevée de mortinatalité dans le groupe à dose élevée.

Études sur le pouvoir carcinogène

Pendant 78 semaines, 3 groupes de rats composés chacun de 60 mâles et de 60 femelles Charles Rivers/Sprague-Dawley ont reçu des doses de métoprolol de 50, 200 ou 800 mg/kg, administrées par le biais de leur alimentation. Un quatrième groupe a reçu du 2-AAF (témoin positif) et un cinquième a servi de témoin négatif. La fréquence de nodules et de masses observés à l'autopsie était comparable dans les groupes traités et témoins. La seule altération histopathologique observée a été une augmentation de la fréquence d'inclusions des cellules septales dans les alvéoles pulmonaires chez tous les animaux traités, ainsi qu'une hausse de l'hyperplasie biliaire chez les animaux ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée de métoprolol. Il se trouve que la souche de rats utilisée était sensible au 2-AAF, un carcinogène connu; d'ailleurs, une augmentation statistiquement significative de la fréquence des néoplasmes — des hépatomes surtout — a été observée.

Une étude semblable a été menée avec des souris Swiss albinos, auxquelles on a administré des doses de 75, 150 et 750 mg/kg/jour pendant 78 semaines. La fréquence des tumeurs observées était comparable dans les groupes traités et témoins. Cette souche était sensible au carcinogène connu.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ablad B, Borg KO, Carlsson E, Ek I, Johnsson G, Malmfors T, Regardh C-G. A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Supp V):7-23.
2. Ablad B, Borjesson I, Carlsson E, Johnsson G. Effects of metoprolol and propranolol on some metabolic responses to catecholamines in the anesthetized dog. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Supp V):85-95.
3. Adolfsson L, Areskog N-H, Furburg C, Johnsson G. Effects of single doses of alprenolol and two cardioselective β -blockers (H 87/07 and H 93/26) on exercise-induced angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7(2):111-118.
4. Bodin N-O, Flodh H, Magnusson G, Malmfors T, Nyberg J-A. Toxicological studies on metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Supp V):96-103.
5. Borer JS, Comerford MB, Sowton E. Assessment of metoprolol, a cardioselective β -blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J Int Med Res* 1976;4:15-22.
6. Boyle DMcC, Barber JM, McIlmoyle EL, Salathia KS, Evans AE, Cran G, Elwood JH, Shanks RG. Effect of very early intervention with metoprolol on myocardial infarct size. *Br Heart J* 1983;49:229-233.
7. Chen Z, Xie J. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT collaborative group. *Lancet* 2005;366:1622-32.
8. Comerford MB, Besterman EMM. An eighteen month study of the clinical response to metoprolol, a selective β_1 -receptor blocking agent in patients with angina pectoris. *Postgrad Med J* 1976;52(610):481-486.
9. Ekelund L-G, Johnsson G, Melcher A, Oro L. Effects of cedilanid-D in combination with metoprolol on exercise tolerance and systolic time intervals in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976;37(4):630-634.
10. Epstein SE, Braunwald E. β -adrenergic receptor blocking drugs. Mechanisms of action and clinical applications. *New Eng J Med* 1966;275:1106-1112, 1175-1183.
11. Fitzgerald JD. The role of β -adrenergic blockade in acute myocardial ischaemia. In: Effect of acute ischaemia on myocardial function. Eds. Oliver MF, Julian DG, Donald KW. Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1972;321-353.
12. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(6):1007-1014.
13. The Goteborg metoprolol trial in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53(13):1D-50D.
14. Hjalmarson Å, Olsson G, Bondjers G, Dahlöf C, Sandberg A, Åblad B et al. Metoprolol. In: Cardiovascular drug therapy. Ed. Messerli FH. W.B. Saunders Co., Second Edition 1996;522-40.

15. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51:1282-1288.
16. Hjalmarson A, Ariniego R, Herlitz J, et al. Limitation of infarct size in man by the β_1 -blocker metoprolol. *Circulation* 1979;59&60(Suppl. II):164 (Abstr).
17. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981;(Oct. 17):823-827.
18. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. The Goteborg Metoprolol trial; Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(Suppl I):126-132.
19. Imhof P. Les β -bloquants et le sport. *Medecine et Hygiene* 1979;1348:3 Octobre.
20. Johnsson G. Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Suppl V):59-68.
21. Johnsson G, Regardh C-G, Solvell L. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic β_1 -receptor antagonist metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Suppl V):31-44.2
22. Johnsson G, Svedmyr N, Thiringer G. Effects of intravenous propranolol and metoprolol and their interaction with isoprenaline on pulmonary function, heart rate and blood pressure in asthmatics. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:175-180.
23. Keyrilainen O, Uusitalo A. Effects of metoprolol in angina pectoris. A subacute study with exercise tests and a long-term tolerability study. *Acta Med Scand* 1976;199:491-497.
24. Keyrilainen O, Uusitalo A. Slow-release metoprolol administered once daily in angina pectoris. Abstract, VIII World Congress of Cardiology, Tokyo 1978;I:183 (Abstr).
25. Malek I, Waagstein F, Hjalmarson A, Holmberg S, Swedberg K. Hemodynamic effects on the cardioselective β -blocking agent metoprolol in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1978;204:195-201.
26. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
27. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Erhardt L, Lundman T. Long term treatment with metoprolol after myocardial infarction. Effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6):1428-1437.
28. Oro L. Once-daily administration of metoprolol Durules in hypertension: A comparison with ordinary tablets administered twice daily. *Curr Ther Res* 1979;25:778-785.
29. Quarterman CP, et al. Plasma levels and negative chronotropic effect of metoprolol following single doses of a conventional and sustained-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;15:97-103.

30. Regardh C-G, et al. Comparative bioavailability and effect studies on metoprolol administered as ordinary and slow-release tablets in single and multiple doses. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Supp V):45-58.
31. Regardh C-G, Johnsson G. Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:557-569.
32. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, Reyes C, Smedgard P, Svedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Wilhelmsson C, Wedel H, Yamamoto M. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction; effects on ventricular tachyarrhythmias. *New Eng J Med* 1983;308(11):614-618.
33. Salathia KS, Barber JM, McIlmoyle EL, Nicholas J, Evans AE, Elwood JH, Cran G, Shanks RG, Boyle DMcC. Very early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985;6:190-198.
34. Singh BN, et al. Effects of cardioselective β -adrenoceptor blockade on specific airways resistance in normal subjects and in patients with bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19(5, Pt. 1):493-501.
35. Stenberg J, Wasir H, Amery A, Sannerstedt R, Werko L. Comparative hemodynamic studies in man of adrenergic β_1 -receptor agents without (H 93/26 = metoprolol) or with (H 87/ 07) intrinsic sympathicomimetic activity. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(Supp V):76-84.
36. Waagstein F, Hjalmarson AC. Double-blind study of the effect of cardioselective β -blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1975;(Supp 587):201-208.
37. Waal-Manning HJ. Hypertension: Which β -blocker? *Drugs* 1976;12:412-441.
38. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de Betaloc[®] Mississauga, Ontario, Canada, 17 septembre 2009.