

MONOGRAPHIE

 BETALOC[®]

(tartrate de métoprolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

DURULES[®] à 200 mg

Ampoules de 5 mL (1 mg/mL)

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

www.astrazeneca.ca

Date de révision :
17 septembre 2009

Numéro de contrôle : 130322

BETALOC[®] et DURULES[®] sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

 BETALOC[®]

(tartrate de métoprolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

DURULES[®] à 200 mg

Ampoules de 5 mL (1 mg/mL)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BETALOC (tartrate de métoprolol) est un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. Des études animales *in vitro* et *in vivo* ont révélé qu'il exerce un effet préférentiel sur les récepteurs β_1 -adrénergiques, situés principalement dans le muscle cardiaque. Cet effet préférentiel n'est cependant pas absolu, et à doses élevées, BETALOC inhibe aussi les récepteurs β_2 -adrénergiques situés principalement dans les muscles des bronches et des vaisseaux sanguins. On l'utilise pour traiter l'hypertension et l'angine de poitrine et pour réduire la mortalité chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde.

On n'a pas encore déterminé le mécanisme de l'effet antihypertensif de BETALOC. Parmi les facteurs qui peuvent y contribuer, on trouve :

- a) la capacité de s'opposer de façon compétitive à la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs β du cœur, diminuant ainsi la fréquence, la contractilité et le débit cardiaques;
- b) l'inhibition de la libération de rénine par les reins;
- c) l'inhibition des centres vasomoteurs.

En bloquant les augmentations provoquées par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la vélocité et de l'ampleur de la contraction myocardique, et de la tension artérielle, le métoprolol diminue les besoins du cœur en oxygène, quel que soit le degré d'effort, et de ce fait, est utile pour le traitement à long terme de l'angine de poitrine. Toutefois, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut accroître les besoins

en oxygène en augmentant la longueur des fibres du ventricule gauche et la pression télédiastolique.

Les mécanismes qui interviennent dans la réduction de la mortalité chez les patients en infarctus aigu du myocarde n'ont pas été complètement élucidés.

Pharmacocinétique

Chez l'homme, l'absorption de BETALOC est rapide et complète, le métabolisme oxydatif hépatique ayant lieu essentiellement au niveau du cytochrome P450 2D6. Toutefois, les concentrations plasmatiques obtenues après une administration orale correspondent à environ 50 % des concentrations obtenues après une administration intraveineuse, ce qui indique un métabolisme de premier passage d'environ 50 %.

Après une prise orale, les concentrations plasmatiques varient grandement d'un sujet à l'autre, mais on peut les reproduire facilement chez chaque sujet. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,5 à 2 heures après l'administration de préparations ordinaires de métoprolol et environ 4 à 5 heures après l'administration de préparations à libération progressive. Après plusieurs prises orales, le pourcentage de la dose disponible pour absorption générale est plus élevé qu'après une prise unique et il s'accroît en fonction de la dose. L'ingestion concomitante d'aliments peut augmenter la disponibilité générale d'une dose orale d'environ 30 à 40 %. Seule une petite fraction du médicament (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 (limites extrêmes : 1 et 9 heures). La clairance totale est d'environ 1 L/min et le taux de liaison aux protéines est de l'ordre de 5 à 10 %. Après une dose orale de BETALOC, la récupération urinaire du médicament inchangé est de moins de 5 %, le reste étant éliminé par les reins sous forme de métabolites sans importance clinique apparente.

La disponibilité générale et la demi-vie de BETALOC ne diffèrent pas significativement sur le plan clinique chez des patients atteints d'insuffisance rénale par comparaison avec des sujets normaux. Il y a toutefois réduction de l'excrétion des métabolites. On a observé une accumulation significative de métabolites chez les patients dont la filtration glomérulaire était d'environ 5 mL/min, mais cette accumulation n'influe pas sur les effets β -bloquants du métoprolol. Par conséquent, il n'est habituellement pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients qui souffrent aussi d'insuffisance rénale chronique.

Il n'y a aucun changement significatif dans les concentrations plasmatiques de métoprolol chez les personnes âgées par comparaison avec des jeunes. Toutefois, les concentrations plasmatiques des principaux métabolites actifs sur le plan pharmacologique étaient plus élevées chez les personnes âgées.

En présence d'une cirrhose du foie, il peut y avoir augmentation de la biodisponibilité du métoprolol et réduction de sa clairance totale.

Pharmacodynamique

Un effet β -bloquant important (mesuré par la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort) se produit dans l'heure qui suit l'administration orale; sa durée est liée à la dose. Ainsi, on a observé une diminution de 50 % de l'effet maximal 3,3, 5,0 et 6,4 heures respectivement après l'administration orale de doses uniques de 20 mg, 50 mg et 100 mg à des sujets normaux. Après des doses orales répétées de 100 mg deux fois par jour, une réduction significative de la tension artérielle systolique à l'effort était évidente 12 heures après l'administration.

Après l'administration intraveineuse de BETALOC, la demi-vie de la phase de distribution est d'environ 12 minutes et la récupération urinaire du médicament inchangé de l'ordre de 10 %. Un blocage β maximal a été observé chez des volontaires sains environ 20 minutes après une perfusion de 10 minutes. Des doses de 5 mg et de 15 mg ont entraîné respectivement une réduction maximale d'environ 10 % et 15 % de la fréquence cardiaque à l'effort. Avec le temps, cet effet a diminué de façon linéaire au même rythme pour les doses de 5 mg et de 15 mg et a disparu environ 5 et 8 heures plus tard, respectivement.

Pour obtenir un blocage β maximal équivalent, le rapport entre les doses orale et intraveineuse s'établit approximativement à 2,5:1.

Il existe un rapport linéaire entre le logarithme des concentrations plasmatiques et la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort. Cependant, l'activité antihypertensive ne semble pas liée aux concentrations plasmatiques. Compte tenu des variations entre les concentrations plasmatiques à une dose donnée et des fluctuations du rapport entre la dose et l'activité antihypertensive, la détermination de la posologie appropriée exige un ajustement individuel de la dose.

Plusieurs études auprès de patients en infarctus aigu du myocarde ont mis en évidence une réduction de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique et du débit cardiaque consécutive à l'administration intraveineuse de BETALOC suivie d'une administration orale. Le débit systolique, la tension artérielle diastolique et la pression télédiastolique de l'artère pulmonaire sont demeurés inchangés.

Des études sur des patients hypertendus ou angineux ont révélé des concentrations plasmatiques de 28 à 46 ng/mL 12 heures après la prise de comprimés ordinaires de BETALOC et de 19 à 45 ng/mL 24 heures après la prise de BETALOC DURULES; ces valeurs étaient comparables aux concentrations maximales après la prise de comprimés ordinaires à 100 mg.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

BETALOC (tartrate de métoprolol) est indiqué chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée. On peut l'utiliser en monothérapie ou en association avec d'autres antihypertenseurs. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'association de BETALOC et d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique s'est avérée compatible et généralement plus efficace que le tartrate de métoprolol administré seul. Une expérience limitée avec d'autres antihypertenseurs n'a révélé aucune incompatibilité avec BETALOC.

BETALOC n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

BETALOC est indiqué dans le traitement à long terme de l'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

BETALOC est indiqué dans le traitement des patients dont le bilan hémodynamique est stable et chez qui un infarctus aigu du myocarde a été confirmé ou est soupçonné, dans le but de réduire la mortalité cardiovasculaire.

On peut commencer l'administration intraveineuse (i.v.) de BETALOC dès que l'état clinique du patient le permet (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). BETALOC i.v. doit être administré par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'emploi d'agents antihypertensifs i.v., qui a reçu une formation dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde. Par ailleurs, on peut instituer un traitement oral 3 à 10 jours après la phase aiguë dans les cas d'infarctus confirmé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les avantages d'un traitement oral institué plus tard restent à établir.

Des études cliniques ont révélé qu'un traitement immédiat avec BETALOC ne présentait aucun avantage pour les patients dont l'infarctus du myocarde n'était pas confirmé.

L'étude COMMIT a montré que l'administration par voie intraveineuse, puis par voie orale de BETALOC 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

Ne pas administrer BETALOC (tartrate de métoprolol) en présence de :

1. hypersensibilité connue au métoprolol et à ses dérivés;
2. bradycardie sinusale;
3. syndrome de dysfonctionnement sinusal;
4. bloc A-V de deuxième et troisième degré;
5. insuffisance ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire;
6. insuffisance cardiaque clinique;
7. choc cardiogénique;
8. troubles graves de la circulation artérielle périphérique;

9. anesthésie à l'aide d'agents ayant des effets dépresseurs sur le myocarde, p. ex. éther;
10. la solution intraveineuse est aussi contre-indiquée en présence d'asthme et d'autres maladies respiratoires obstructives (pour l'administration orale, voir PRÉCAUTIONS, maladies bronchospasmodiques).

Infarctus du myocarde – Contre-indications additionnelles

BETALOC est contre-indiqué chez les patients qui présentent une fréquence cardiaque < 45 battements/min; un bloc cardiaque important de deuxième ou troisième degré (intervalle P-R \geq 0,24 s); une tension artérielle systolique < 100 mm Hg; ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir MISES EN GARDE).

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

Il faut faire preuve de grande prudence dans l'administration de BETALOC (tartrate de métoprolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Chez ces personnes, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition par blocage β comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité myocardique et de précipiter l'insuffisance cardiaque. L'action inotrope négative du tartrate de métoprolol peut diminuer l'action inotrope positive des digitaliques quand ces deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépresseurs des β -bloquants et des digitaliques sur la conduction A-V s'additionnent et peuvent provoquer la bradycardie. Il en est de même des associations avec des antagonistes du calcium de type vérapamil ou avec certains antiarythmiques (voir Interactions médicamenteuses).

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut parfois aboutir à l'insuffisance cardiaque et/ou à l'hypotension (tension artérielle systolique \leq 90 mm Hg). Dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, il faut digitaliser complètement les patients et/ou leur administrer un diurétique en surveillant leur réaction de près. Si l'insuffisance cardiaque se prolonge en dépit d'une digitalisation et d'une diuréticothérapie adéquates, on doit diminuer sinon cesser le traitement avec BETALOC.

Arrêt brusque du traitement

Il faut avertir les patients souffrant d'angine de poitrine de ne pas interrompre brusquement leur traitement avec BETALOC. On a rapporté chez ces personnes des cas d'exacerbations graves de l'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires à la suite d'un retrait soudain des β -bloquants. Les deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on projette de cesser l'administration de BETALOC chez un patient atteint d'angine de poitrine ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, on doit diminuer graduellement la posologie sur une période d'au moins 10 à 14 jours, de façon à atteindre 25 mg une fois par jour, les derniers 6 jours. Il faut suivre le patient de près pendant cette période. Dans les cas plus urgents, il faut réduire la dose du tartrate de métoprolol par paliers et exercer une surveillance encore plus

étroite. Si l'angine de poitrine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se manifeste, on recommande de reprendre sans délai le traitement avec BETALOC, du moins temporairement.

On doit avertir les patients de ne pas cesser ou interrompre leur traitement sans avoir d'abord consulté leur médecin. Comme la coronaropathie est une affection fréquente qui n'a peut-être pas été diagnostiquée, il pourra être prudent de ne pas cesser brusquement un traitement avec BETALOC même chez les patients traités uniquement pour hypertension.

Syndrome oculo-muco-cutané

Des cas d'éruptions cutanées diverses et de xérosis conjonctival ont été associés aux β -bloquants, y compris le tartrate de métoprolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent la conjonctivite sèche, les éruptions psoriasiformes, l'otite et la sérite sclérosante s'est produit à la suite de l'emploi prolongé d'un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec BETALOC ni tout autre agent similaire. Cependant, les médecins doivent être informés de la possibilité de telles réactions et cesser le traitement si elles se manifestent.

Bradycardie sinusale grave

Une bradycardie sinusale grave peut apparaître durant un traitement avec BETALOC; elle est due à une activité vagale résiduelle non entravée par l'inhibition des récepteurs β_1 -adrénergiques. Il peut arriver, quoique très rarement, qu'un trouble de conduction A-V pré-existant et de degré modéré, s'aggrave, pouvant aboutir à un bloc A-V. Dans de tels cas, il faut réduire la posologie. Chez les patients en infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'administration d'atropine, d'isoprotérénol ou de dobutamine.

Thyréotoxicose

Bien que le métoprolol se soit révélé efficace dans le traitement symptomatique (d'appoint) de la thyrotoxicose, les effets délétères possibles d'un traitement prolongé avec BETALOC n'ont pas été évalués adéquatement. Le blocage β peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, l'arrêt brusque du traitement avec le tartrate de métoprolol peut être suivi d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

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 BETALOC peut entraîner une insuffisance cardiaque (voir les MISES EN GARDE générales ci-dessus). Une grande prudence s'impose lorsqu'on

administre BETALOC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque ou qui présentent une réserve cardiaque minimale. Si une insuffisance se produit, on recommande la marche à suivre décrite dans MISES EN GARDE.

Bradycardie sinusale grave

Voir les MISES EN GARDE générales.

Conduction A-V

BETALOC ralentit la conduction A-V et peut causer un bloc cardiaque important de premier (intervalle P-R \geq 0,26 s), deuxième ou troisième degré. Un infarctus aigu du myocarde peut aussi provoquer un bloc cardiaque.

Si un bloc cardiaque se produit, on doit cesser le traitement avec BETALOC et administrer de 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si cette démarche échoue, il faut envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Hypotension

En présence d'hypotension (tension artérielle systolique \leq 90 mm Hg), on doit cesser le traitement avec BETALOC et évaluer soigneusement l'état hémodynamique du patient et l'étendue de la lésion myocardique. Il peut s'avérer nécessaire de surveiller par examen invasif les pressions veineuse centrale, capillaire pulmonaire et artérielle. Il faudra aussi administrer des liquides, des agents inotropes positifs et recourir à une contreimpulsion par ballonnet ou à toute autre démarche thérapeutique jugée appropriée. Si l'hypotension est accompagnée d'une bradycardie sinusale ou d'un bloc A-V, le traitement visera à corriger ces complications (voir ci-dessus).

Infarctus aigu du myocarde chez des patients d'origine chinoise

L'administration de BETALOC par voie intraveineuse puis par voie orale s'est révélée entraîner des chocs cardiogéniques à une fréquence significativement accrue (5 % à l'emploi de BETALOC 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 bronchospasmodiques

En règle générale, les patients souffrant de maladies bronchospasmodiques ne devraient pas recevoir de β -bloquants. Mais en raison de la sélectivité β_1 relative de BETALOC (tartrate de métoprolol), on peut l'administrer avec prudence aux patients qui souffrent de ces affections et ne répondent pas aux autres traitements antihypertensifs ou ne peuvent les tolérer. Comme la sélectivité β_1 de BETALOC n'est pas absolue, il serait préférable d'administrer un β_2 -stimulant en concomitance, et utiliser la plus faible dose efficace de BETALOC. Dans ces circonstances, il vaut mieux commencer le traitement avec de petites doses de BETALOC trois fois par jour

plutôt qu'avec des doses plus fortes deux fois par jour afin d'éviter les concentrations plasmatiques plus élevées associées à des intervalles posologiques plus longs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme on ignore jusqu'à quel point les β_2 -stimulants peuvent exacerber l'ischémie myocardique et l'étendue de l'infarctus, l'emploi prophylactique de ces agents est à déconseiller chez les patients en infarctus aigu du myocarde, confirmé ou soupçonné. Si un bronchospasme indépendant de l'insuffisance cardiaque congestive se produit, il faut cesser le traitement avec BETALOC. Compte tenu de l'état clinique du malade, on peut administrer un dérivé de la théophylline ou un β_2 -stimulant en faisant preuve de prudence car ces deux médicaments peuvent entraîner des arythmies cardiaques sérieuses.

Diabète et hypoglycémie

On doit administrer BETALOC avec prudence aux diabétiques sujets à l'hypoglycémie spontanée (la majorité d'entre eux sont traités à l'insuline). Les β -bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë, mais cela se produit surtout avec les β -bloquants adrénergiques non sélectifs.

Fonction hépatique

La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise BETALOC chez des patients dont la fonction hépatique est déficiente. On recommande d'effectuer régulièrement des tests de la fonction hépatique pendant un traitement prolongé. Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints d'une cirrhose du foie puisqu'une petite fraction seulement du métoprolol (5 à 10 %) se lie aux protéines. On doit envisager une réduction de la dose en présence d'une dysfonction hépatique grave (par exemple, chez les patients ayant subi un pontage).

Immunothérapie contre les allergènes

Le traitement d'une réaction de type allergique pourrait poser plus de difficultés chez les patients recevant des β -bloquants. La réaction allergique peut être plus grave chez ces derniers en raison des effets pharmacologiques des β -bloquants et des problèmes liés aux modifications liquidiennes. On doit leur administrer de l'épinéphrine avec prudence, car elle pourrait ne pas exercer son action habituelle sur l'anaphylaxie. D'une part, de plus fortes doses d'épinéphrine peuvent s'avérer nécessaires pour enrayer le bronchospasme, mais d'autre part, ces mêmes doses peuvent entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive donnant lieu à de l'hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque de même qu'à une aggravation possible du bronchospasme. Au lieu de donner de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telle l'administration parentérale de liquides et de β -stimulants dont le salbutamol ou l'isoprotérénol pour enrayer le bronchospasme, et la norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

Patients soumis à une intervention chirurgicale

Il n'est pas recommandé de cesser l'administration de β -bloquants adrénergiques avant une intervention chirurgicale chez la majorité des patients, surtout chez ceux qui risquent de

présenter une coronaropathie asymptomatique ou clinique. Toutefois, il faut éviter d'administrer des anesthésiques qui peuvent déprimer le myocarde. La dominance vagale, si elle se produit, peut être corrigée par 1 à 2 mg i.v. d'atropine.

Certains patients recevant des β -bloquants ont souffert d'hypotension grave et prolongée pendant l'anesthésie. On a également rapporté des difficultés à rétablir et à 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.

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

Troubles artériels périphériques

En raison de son effet d'abaissement de la tension artérielle, le métoprolol peut aggraver les symptômes des troubles de la circulation artérielle périphérique.

Phéochromocytome

Lorsqu'un β -bloquant est prescrit à un patient souffrant de phéochromocytome, on doit aussi lui donner un α -bloquant.

Temps de réaction

Les β -bloquants peuvent exercer un effet défavorable sur le temps de réaction. On doit informer les patients qui prennent BETALOC de ne pas conduire un véhicule automobile ni faire fonctionner des machines, ni effectuer des tâches exigeant de la vigilance tant que leur réponse au traitement n'aura pas été établie.

Grossesse

Le métoprolol traverse la barrière placentaire. Aucune étude n'ayant été faite sur l'effet de BETALOC chez la femme enceinte, on ne doit pas l'administrer durant la grossesse. L'administration de tout médicament aux femmes en âge de procréer nécessite l'évaluation des avantages escomptés par rapport aux risques possibles.

Allaitement

Le métoprolol est éliminé dans le lait maternel en quantités minimales. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on administre BETALOC à des femmes qui allaitent.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de BETALOC chez les enfants.

Personnes âgées

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on emploie BETALOC chez les personnes âgées. Une baisse excessivement prononcée de la tension artérielle ou de la fréquence du pouls peut entraîner la chute de l'apport sanguin aux organes vitaux, à un niveau inadéquat.

Interactions médicamenteuses

Antihypertenseurs

Il faut adapter la posologie de BETALOC aux besoins de chaque patient, en particulier lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs de la MAO et antiadrénergiques

Les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou des médicaments entraînant une déplétion en catécholamines (comme la réserpine et la guanéthidine) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car l'effet inhibiteur additionnel de BETALOC sur les récepteurs β -adrénergiques peut produire une diminution excessive de l'activité sympathique. BETALOC ne doit pas être associé à d'autres β -bloquants. 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 BETALOC 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.

Bloqueurs des canaux calciques

Comme pour les autres β -bloquants, on ne doit pas administrer BETALOC aux patients qui reçoivent des antagonistes du calcium de type vérapamil. Mais dans les cas exceptionnels où le médecin considère l'emploi concomitant comme étant nécessaire, le traitement doit être institué graduellement, en milieu hospitalier, et sous surveillance étroite. Des effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs peuvent se produire quand BETALOC est administré en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. Le vérapamil et le diltiazem peuvent réduire la clairance du métoprolol.

Antiarythmiques

Il est possible que les β -bloquants accentuent les effets inotrope et dromotrope 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 β -bloquants risque de prolonger le temps de conduction auriculo-ventriculaire et d'induire une bradycardie.

Syndrome de sevrage de la clonidine

La crise hypertensive qui peut se produire après le retrait de la clonidine peut s'aggraver en présence d'un blocage β . Il a été suggéré que le retrait du β -bloquant plusieurs jours avant la clonidine pourrait diminuer le risque d'effets rebonds.

Antidiabétiques oraux

Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques oraux chez les patients qui reçoivent des β -bloquants (voir PRÉCAUTIONS).

Indométhacine

Un traitement concomitant avec l'indométhacine peut diminuer l'effet antihypertensif des β -bloquants.

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 H_2 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 β -bloquant.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables mentionnées le plus fréquemment sont la fatigue d'effort, les troubles gastro-intestinaux et les troubles du sommeil. Les réactions les plus sérieuses sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bronchospasme et l'hypotension.

Regroupées selon les divers systèmes de l'organisme, les réactions indésirables comprennent :

Effets cardiovasculaires

Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE)

Effets secondaires causés par la réduction du débit cardiaque, y compris : syncope, vertiges, sensation de tête légère et hypotension orthostatique

Bradycardie grave
Prolongement de l'intervalle P-R
Bloc A-V de deuxième et troisième degré
Arrêt sinusal
Arythmies cardiaques
Palpitations
Douleurs thoraciques
Œdème
Extrémités froides
Claudication
Gangrène chez les patients atteints de troubles pré-existants graves de la circulation périphérique
Bouffées de chaleur
Choc cardiogénique dans des cas d'infarctus aigu du myocarde

Au cours d'une étude contrôlée par placebo auprès de patients en infarctus aigu du myocarde, on a noté les incidences suivantes de réactions cardiovasculaires.

	Métoprolol	Placebo
Hypotension (TA systolique < 90 mm Hg)	27,4 %	23,2 %
Bradycardie (fréquence cardiaque < 40 batt./min)	15,9 %	6,7 %
Bloc cardiaque de deuxième ou troisième degré	4,7 %	4,7 %
Bloc cardiaque de premier degré (P-R ≥ 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.

Effets sur le système nerveux central

Céphalées
Étourdissements
Dépression mentale
Sensation de tête légère
Difficulté de concentration
Anxiété
Faiblesse
Fatigue
Sédation
Somnolence ou insomnie

Rêves troublants/cauchemars
Vertige
Paresthésie
Hallucinations
Nervosité
Impuissance/Dysfonction sexuelle
Amnésie/Troubles de la mémoire
Confusion

Effets gastro-intestinaux

Diarrhée
Constipation
Flatulence
Brûlures d'estomac
Nausées et vomissements
Douleurs abdominales
Sécheresse de la bouche
Hépatite

Effets respiratoires

Essoufflement
Respiration sifflante
Bronchospasme
État de mal asthmatique
Rhinite

Effets allergiques/dermatologiques (voir MISES EN GARDE)

Éruptions cutanées (exanthème, urticaire psoriasiforme et lésions cutanées dystrophiques, aggravation du psoriasis)
Transpiration
Prurit
Photosensibilité

Effets oculaires et oto-rhino-laryngologiques

Vision brouillée et troubles visuels non spécifiques
Picotement et/ou sécheresse des yeux
Conjonctivite
Acouphène
Problème d'audition à des doses plus élevées que celles recommandées
Altération du goût

Divers

Crampes musculaires

Fatigue d'effort
Gain pondéral
Chute des cheveux
Arthrite
Maladie de La Peyronie
Arthralgie

Tests de laboratoire

Une hausse des paramètres suivants peut se produire dans de rares cas : transaminases, azote uréique du sang, phosphatase alcaline et bilirubine. On a rapporté des cas isolés de thrombocytopénie et de leucopénie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Les manifestations le plus fréquemment associées à un surdosage avec un inhibiteur des récepteurs β -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

Dans les cas de surdose, il faut cesser tout traitement avec BETALOC (tartrate de métoprolol), hospitaliser le patient et le soumettre à une surveillance étroite. 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 β -bloquants). On peut aussi envisager d'administrer du glucagon ou des ions calciques.

Insuffisance cardiaque congestive

Traitement standard.

Bronchospasme

Le bronchospasme peut habituellement être levé en administrant des bronchodilatateurs tels que des β_2 -agonistes.

Hypoglycémie

Glucose par voie intraveineuse.

Il ne faut pas oublier que BETALOC est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol. On peut donc s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol corrigent plusieurs des effets dus à des doses excessives de BETALOC. Il ne faut cependant pas négliger les complications que peut engendrer un excès d'isoprotérénol, p. ex. l'hypotension et la tachycardie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension

BETALOC (tartrate de métoprolol) est généralement utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

On doit toujours adapter la dose aux besoins de chaque patient en tenant compte des directives suivantes.

Commencer le traitement avec BETALOC avec des doses de 50 mg 2 fois par jour. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante après une semaine, porter la dose à 100 mg 2 f.p.j. Dans certains cas, il sera nécessaire d'augmenter la posologie quotidienne par paliers de 100 mg, à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum absolu de 200 mg 2 f.p.j. La dose d'entretien habituelle se situe entre 100 et 200 mg par jour.

Si un autre traitement antihypertensif est en cours, on doit commencer l'administration concomitante de BETALOC à raison de 50 mg 2 f.p.j. Au bout d'une ou deux semaines, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 100 mg au besoin, et à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à l'obtention d'une maîtrise satisfaisante de la tension artérielle.

Angine de poitrine

La dose recommandée de BETALOC dans l'angine de poitrine est de 100 à 400 mg par jour, en doses fractionnées.

Il faut commencer le traitement avec 50 mg 2 f.p.j. pendant la première semaine.

Si la réponse n'est pas satisfaisante, augmenter la posologie quotidienne de 100 mg, la semaine suivante. La dose d'entretien habituelle est de 200 mg/jour.

La nécessité d'accroître davantage la posologie sera évaluée soigneusement à intervalles d'une semaine et, le cas échéant, l'augmentation se fera par paliers de 100 mg jusqu'à un maximum de 400 mg/jour en 2 ou 3 doses fractionnées.

On ne doit pas administrer plus de 400 mg/jour de BETALOC.

BETALOC DURULES à libération progressive

BETALOC DURULES (en comprimés de 200 mg à libération progressive) est destiné uniquement au traitement d'entretien des patients qui doivent recevoir de 100 à 400 mg par jour. On doit toujours utiliser des comprimés ordinaires pour commencer le traitement et établir la posologie individuelle. Étant donné la commodité d'une administration quotidienne unique, il se peut que l'on préfère les DURULES ou demi-DURULES pour le traitement d'entretien. Un demi BETALOC DURULES à libération progressive fournit 100 mg de métoprolol. Les traitements d'entretien suivants sont donc possibles : 100 mg = ½ DURULES, 200 mg = 1 DURULES, 300 mg = 1+½ DURULES et 400 mg = 2 DURULES.

Il arrive parfois que des comprimés entiers semblent apparaître dans les selles; en réalité, il s'agit de la matrice demeurée intacte après avoir libéré la substance active.

Infarctus du myocarde

En plus des contre-indications habituelles :

SEULS LES PATIENTS CHEZ QUI L'ON SOUPÇONNE UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ET QUI RÉPONDENT AUX CRITÈRES SUIVANTS PEUVENT RECEVOIR LES TRAITEMENTS DÉCRITS CI-APRÈS :	
Tension artérielle systolique	≥ 100 mm Hg
Fréquence cardiaque*	≥ 45 battements/min
Intervalle P-R	< 0,24 seconde
Râles*	< 10 cm
Circulation périphérique adéquate	

* Il faut faire preuve de très grande prudence lorsqu'on administre du métoprolol par voie intraveineuse à des patients dont la fréquence cardiaque varie entre 45 et 60 battements/minute et/ou dont les râles pulmonaires mesurent moins de 10 cm. On devra cesser le traitement si la fréquence cardiaque chute plus bas que 45 ou que la tension artérielle systolique descend à moins de 100 mm Hg.

Traitement immédiat

Au cours de la phase initiale d'un infarctus aigu du myocarde, soupçonné ou confirmé, on peut commencer le traitement avec BETALOC le plus tôt possible après l'arrivée du patient à l'hôpital. On doit instituer un tel traitement à l'unité de soins coronariens ou unité semblable dès que l'état hémodynamique du patient est stabilisé.

À ce stade, on commencera par l'administration intraveineuse de trois injections bolus de 5 mg de BETALOC chacune, à intervalles de 2 minutes environ. Pendant l'administration intraveineuse de BETALOC, il est impératif de surveiller attentivement la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le tracé électrocardiographique. Si des réactions indésirables cardiovasculaires se produisent pendant une injection, on doit cesser immédiatement l'administration intraveineuse, observer le patient attentivement et prendre les mesures correctives appropriées.

Chez les patients qui tolèrent la pleine dose intraveineuse (15 mg), on devrait commencer à donner des comprimés de BETALOC à raison de 50 mg aux 6 heures, 15 minutes après la dernière dose i.v., et continuer ainsi pendant 48 heures. Par la suite, instituer un traitement d'entretien de 100 mg 2 fois par jour (voir Traitement tardif ci-après).

Chez les patients qui ne semblent pas tolérer la pleine dose intraveineuse, il faut commencer par 25 ou 50 mg aux 6 heures (selon le degré d'intolérance), 15 minutes après la dernière dose i.v. ou dès que l'état clinique du patient le permet. Chez les patients qui tolèrent très mal BETALOC, il faut cesser le traitement (voir MISES EN GARDE).

Traitement tardif (seulement dans les cas d'infarctus du myocarde confirmé)

En présence de contre-indications thérapeutiques durant la phase initiale d'un infarctus du myocarde, d'une intolérance à la pleine dose du traitement immédiat ou de cas où le médecin retarde le traitement pour toute autre raison, on commencera l'administration de comprimés de BETALOC à raison de 100 mg 2 fois par jour dès que l'état clinique le permettra. Le traitement peut débuter de 3 à 10 jours après la manifestation aiguë et doit se poursuivre pendant au moins 3 mois. Bien que l'efficacité du traitement avec BETALOC au-delà de 6 mois n'ait pas encore été établie de façon concluante, les résultats d'études avec d'autres β -bloquants semblent indiquer que le traitement devrait durer de 1 à 3 ans.

Dysfonction hépatique

Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints d'une cirrhose du foie puisqu'une petite fraction seulement du métoprolol (5 à 10 %) se lie aux protéines. On doit envisager une réduction de la dose en présence d'une dysfonction hépatique grave (par exemple, chez les patients ayant subi un pontage).

Remarque : Dans la mesure du possible, lorsque la solution et le contenant le permettent, on doit inspecter visuellement les solutions parentérales avant l'administration pour s'assurer qu'elles ne sont pas colorées et ne contiennent pas de précipité.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

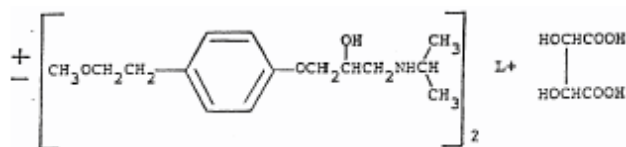
Substance médicamenteuse

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

Masse moléculaire : 684,82

Nom chimique : 2-propanol,1-[4-(2-méthoxyéthyl) phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl) amino]-, (±)-, [R-(R*, R*)] (sel)

Formule développée :



Description : Poudre cristalline, inodore et incolore au goût amer

Solubilité : Très soluble dans l'eau à 20 °C

pH : 6,7 (solution aqueuse à 2 %)

Composition

	Comprimé à 50 mg	Comprimé à 100 mg	DURULES à 200 mg	Ampoule de 5 mL à 1 mg/mL
Ingrédient actif				
Tartrate de métoprolol	50 mg	100 mg	200 mg	5 mg
Ingrédients non médicinaux		Lactose	Silicate d'aluminium	Chlorure de sodium
		Cellulose microcristalline	Paraffine	
		Silice colloïdale	Stéarate de magnésium	
		Polyvinyl pyrrolidone	Éthylcellulose	
		Glycolate d'amidon sodique	Hydroxypropylméthylcellu- lose	
		Stéarate de magnésium	Polyéthylèneglycol	
			Dioxyde de titane	

Stabilité et conditions de conservation

Garder entre 15 et 30 °C. Garder BETALOC à 1 mg/mL en ampoule de 5 mL à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Comprimé

50 mg : Comprimé blanc, biconvexe, rond, rainuré et monogrammé $\frac{A}{BB}$

100 mg : Comprimé blanc, biconvexe, rond, rainuré et monogrammé $\frac{A}{ME}$

DURULES

200 mg : Comprimé blanc, biconvexe, de forme allongée, recouvert d'une pellicule, rainuré
et monogrammé $\frac{A}{MD}$

Ampoule

5 mL : 1 mg/mL : La solution aqueuse injectable contient aussi 45 mg (9 mg/mL) de chlorure de sodium.

PHARMACOLOGIE

Effets sur le système cardiovasculaire

Le métoprolol a produit des réductions proportionnelles à la dose des réponses de la fréquence cardiaque et de la force contractile à une stimulation nerveuse sympathique chez le chat anesthésié. La valeur DE₅₀ pouvant bloquer la réponse chronotrope à une stimulation nerveuse était environ 7 fois moins grande que pour une stimulation par l'isoprotérénol. Chez les chiens conscients, le métoprolol a abaissé la fréquence cardiaque au repos et à l'effort. On n'a noté aucune modification des complexes à l'ECG, si ce n'est une prolongation de l'intervalle P-R.

Chez des chats anesthésiés, des doses intraveineuses allant jusqu'à 2,0 mg/kg n'ont pas influencé de façon marquée la réponse vasoconstrictrice à l'épinéphrine par voie intraveineuse.

Le métoprolol en intraveineux a contrecarré, dans les membres postérieurs de chats anesthésiés, la réponse vasodilatatrice à l'isoprotérénol administré par voie intra-artérielle à des doses beaucoup plus élevées (DE₅₀ 5 mg/kg) que celles requises pour bloquer l'augmentation de la réponse chronotrope (DE₅₀ 0,4 mg/kg) ou de la force contractile (DE₅₀ 0,2 mg/kg).

Chez 5 volontaires sains, des doses de 10 mg de métoprolol par voie intraveineuse ont diminué de 13 % la tachycardie provoquée par l'effort de même que la tension artérielle systolique à l'effort. La baisse de la tension artérielle moyenne due à l'épinéphrine a été annulée par le métoprolol alors que la hausse de la tension artérielle systolique a été réduite de 50 %; la résistance vasculaire dans l'avant-bras est demeurée inchangée après l'administration de métoprolol.

Chez les volontaires sains, l'administration intraveineuse de 0,15 mg/kg de métoprolol a nettement abaissé le débit cardiaque : de 1,3 litre/min au repos et de 3,6 litres/min à l'effort. Les diminutions moyennes de la fréquence cardiaque étaient respectivement de 9 et de 16 battements/min au repos et à l'effort. La pression dans l'oreillette droite a augmenté de façon significative au repos et à l'effort. L'administration du médicament n'a pas influencé de façon marquée la consommation en oxygène. On a observé des augmentations significatives des différences artérioveineuses calculées de la teneur en oxygène, soit 6 et 20 mL/litre au repos et à l'effort, respectivement.

Des études chez des chats ayant reçu de la réserpine ont montré que le métoprolol n'exerçait aucune activité stimulante (intrinsèque) sur les récepteurs β . À des doses cumulatives pouvant atteindre 0,85 mg/kg, le médicament n'a exercé aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque ou la force contractile.

Une dose orale unique de 40 mg de métoprolol administrée à 17 patients angineux 90 minutes avant l'épreuve a fait passer le travail total de 5994 à 8462 k.p.m. (40 %). L'apparition de la douleur et le début de la dépression ST ont été retardés pour passer de 11,8 à 16,9 min et de 9,9 à 13,9 min respectivement.

Effets sur la fonction pulmonaire

On a évalué chez 6 volontaires sains et 12 patients souffrant d'asthme bronchique les effets d'une dose orale unique de 100 mg de métoprolol sur la résistance spécifique des voies respiratoires

(RS_{vr}). Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé. Chez les sujets normaux, le métoprolol n'a pas eu d'effet marqué sur la RS_{vr}, mais chez les patients asthmatiques, la RS_{vr} a augmenté de façon significative. Des résultats similaires ont été observés avec une dose de 80 mg de propranolol.

Dans une étude contrôlée, 17 patients souffrant d'asthme bronchique ont reçu simultanément un bronchodilatateur (terbutaline) et 50 ou 100 mg 2 f.p.j. de métoprolol. Les valeurs du VEMS n'ont diminué que dans le groupe prenant la dose élevée, ce qui indique un certain effet bloquant sur les récepteurs β_2 .

Autres effets

Le métoprolol a exercé un effet anesthésique local minime sur le nerf sciatique isolé de grenouilles et au cours du test de la boule d'œdème intradermique chez les cobayes. Les effets cardiostimulants de la ouabaine, du glucagon et de la théophylline n'ont pas été affectés par des doses de 2 à 3 mg/kg chez le chat anesthésié. On a observé qu'à cette posologie, le métoprolol n'exerçait pas d'effet anticholinergique, antiganglionnaire et antihistaminique ni d'inhibition des récepteurs alpha chez les chats.

Le métoprolol a inhibé l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique provoquée par le furosémide.

L'action du métoprolol sur les effets métaboliques consécutifs à la stimulation par l'isoprotérénol s'est traduite par une inhibition de l'accroissement de la libération de glycérol, de glucose, d'insuline et d'acides gras libres.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	Solution	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 %	2460 ± 210
Souris	Femelle	p.o.	25 %	2300 ± 200
Rat	Mâle	i.v.	5 %	71,9 ± 4,1
Rat	Femelle	i.v.	5 %	74,3 ± 4,4
Rat	Mâle	p.o.	50 %	4670 ± 1210
Rat	Femelle	p.o.	50 %	3470 ± 580

Les symptômes de toxicité chez les rats comprenaient : sédation, horripilation, ataxie, irritation, spasmes, et sécrétion et écoulement de larmes. Les rats devenaient inconscients, puis mouraient entre 5 et 10 minutes après l'injection intraveineuse et entre 6 et 20 heures après l'administration orale.

Chez les souris, les symptômes les plus marqués étaient : sédation, hypersensibilité, irritation, spasmes et ptose. Précédée de convulsions, la mort est survenue moins de 5 minutes après l'injection intraveineuse.

On n'a décelé aucun symptôme de toxicité chez les survivants, 24 heures après l'administration.

Toxicité subaiguë

Toxicité subaiguë chez les animaux

Espèce	Race	Sexe		Nbre de groupes	Nbre d'animaux/ groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'adminis- tration	Durée de l'étude	Effets toxiques
		M	F						
Rats	Sprague-Dawley	40	40	4	10 M 10 F	Solution salée, 10, 50, 100 mg/ kg/jour (après 14 jours, dose élevée portée à 200 mg/kg/jour)	p.o.	5 semaines	Légère hausse de l'hématocrite et légère baisse de la glycémie chez les femelles recevant la dose élevée.
Chiens	Beagle	1	1	1	1M 1F	40 mg/kg x 3 jours, augmentée de 20 mg/kg/jour à 140 mg/kg x 6 jours à 160 mg/kg/jour	p.o.	3 semaines	Perturbation de l'équilibre, augmentation du tonus musculaire abdominal, mydriase, hyperémie des muqueuses visibles. Un chien est mort à 140 mg/kg/jour.
Chiens	Beagle	1	2	2	1 M	80 mg/kg 2 f.p.j./1 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.
					2 F	20 mg/kg/2 f.p.j., augmentée de 20 mg/kg/2 f.p.j. aux 5 jours jusqu'à 120 mg/kg/2 f.p.j.	p.o.	4 semaines	Vomissements, salivation accrue, tremblements, ataxie; un chien est mort à la dose la plus élevée.
Chiens	Beagle	4	4	4	1M 1F	0, 5, 20, 40 mg/kg/jour	p.o.	4 semaines	Aucun
Chiens	Beagle	3	3	3	1 M 1 F	Solution salée, 0,5 et 5 mg/kg/jour	i.v.	2 semaines	Prolongation de l'intervalle P-R à l'ECG.
Chiens	Beagle	2	2	2	1 M 1 F	Solution salée, 5 mg/kg/jour	i.v.	2 semaines	Prolongation de l'intervalle P-R à l'ECG.

Toxicité chronique

Toxicité chronique chez les animaux

Espèce	Race	Sexe		Nbre de groupes	Nbre d'animaux/ groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
		M	F						
Rats	Sprague-Dawley	60	60	4	15 M 15 F	Solution salée, 10, 100, 200 mg/ kg/jour. Dose élevée portée à 200 mg/kg/jour après 13 semaines.	p.o.	6 M	Aucun
Chiens	Beagle	11	11	Témoin 1 Actif 3	2 M 2 F 3 M 3 F	0, 5, 20, 40 mg/kg/2 f.p.j. Après 7 semaines, dose élevée portée à 50 mg/kg/2 f.p.j.; après 3 mois, dose intermédiaire portée à 30 mg/2 f.p.j. et dose élevée à 80 mg/2 f.p.j.	p.o.	6 M	Bradycardie, prolongation des intervalles P-R et Q-T à l'ECG.
Chiens	Beagle	24	24	Témoin 1 Actif 3	6 M 6 F 6 M 6 F	0, 10, 60 mg/kg/jour. Doses élevées : 120 mg/jour au jour 1, 60 mg/kg aux jours 3 à 8, 90 mg/kg/ jour aux jours 9 à 22 et 105 mg/kg/ jour le reste du temps.	p.o.	1 A	2 des chiens recevant la dose élevée sont morts le 1 ^{er} jour. Aucun décès par la suite.

Études sur la tératologie et la reproduction

Rate : (Race Sprague-Dawley)

Des doses de 10, de 50 et de 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 rates du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le traitement avec le métoprolol n'a pas eu d'effets indésirables sur les paramètres étudiés.

Lapine : (Race New Zealand White)

Des doses de 5, de 12,5 et de 25 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 lapines du 6^e au 18^e jour de la gestation. Les paramètres étudiés n'ont pas été affectés de façon significative bien que les portées aient été moins importantes et que les pertes fœtales aient été plus nombreuses dans le groupe recevant la dose la plus élevée. La fréquence des anomalies fœtales n'a pas été affectée par le traitement.

Rate : (Race Sprague-Dawley)

Des doses de 10, de 50 et de 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 50 rates à compter du 15^e jour de la gestation et pendant l'allaitement jusqu'au 21^e jour après la mise bas. On n'a noté aucun effet indésirable sur les paramètres étudiés chez les petits comme chez les mères.

Rat : (Race CD Charles River)

Des doses de 50 et de 500 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 10 rats et de 20 rates. Les mâles ont été traités pendant les 63 jours qui précédaient l'accouplement et au cours de la période d'accouplement. Les femelles ont été traitées pendant les 14 jours qui précédaient l'accouplement et durant les périodes d'accouplement, de gestation et d'allaitement jusqu'au 21^e jour après la mise bas; certaines d'entre elles furent sacrifiées au 13^e jour de la gestation. La seule observation significative au cours de cette étude était une légère diminution de la croissance intra-utérine chez les rates ayant reçu 50 et 500 mg/kg/jour et un plus grand nombre de mort-nés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

Études sur le potentiel carcinogène

Le métoprolol a été administré à 3 groupes de 60 rats et de 60 rates Charles River Sprague-Dawley en doses alimentaires de 50, de 200 et de 800 mg/kg/jour pendant 78 semaines. Un quatrième groupe recevait le composé 2-AAF (témoin positif) et le cinquième groupe servait de témoin négatif. La fréquence des nodules et des masses observés à l'autopsie était comparable, tant dans les groupes traités que dans les groupes témoins. Les seules modifications histopathologiques notées étaient une augmentation de la fréquence de l'occlusion des alvéoles pulmonaires par les cellules septales chez tous les animaux traités et une augmentation de l'hyperplasie biliaire chez les groupes recevant des doses intermédiaires et élevées de métoprolol. Cette race de rats était sensible au carcinogène connu 2-AAF; on a noté que la fréquence des néoplasmes et surtout des hépatomes était statistiquement plus élevée.

Une étude similaire menée sur des souris Swiss albino à des doses de 75, de 150 et de 750 mg/kg/jour pendant 78 semaines a révélé que les tumeurs étaient aussi nombreuses dans les groupes traités que dans les groupes témoins. Cette race de souris était sensible au carcinogène connu.

BIBLIOGRAPHIE

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

The Goteborg metoprolol trial in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1984;53(13):1D-50D.

Hjalmarson A, Olsson G, Bondjers G, Dahlöf C, Sandberg A, Ablad B *et al.*

Metoprolol. In: *Cardiovascular drug therapy*. Ed Messerli FH. W. B. Saunders Co., Second Edition 1996;522-40.

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.

Hjalmarson A, Ariniego R, Herlitz J, *et al.*

Limitation of infarct size in man by the β_1 -blocker metoprolol. *Circulation* 1979;59 & 60(supp II):164 (Abstr).

Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, *et al.*

Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981;(Oct.17):823-827.

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(supp I):126-132.

Imhof, P.

Les β -bloquants et le sport. *Médecine et Hygiène*, 1979;1348:3 octobre.

Johnsson G.

Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975;36(supp V):59-68.

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(supp V):31-44.

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.

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.

Keyrilainen O, Uusitalo A.

Slow-release metoprolol administered once daily in angina pectoris. Abstract, VIII World Congress of Cardiology, Tokyo. 1978;I:183 (Abstr).

Malek I, Waagstein F, Hjalmarson A, Holmberg S, and Swedberg K.

Hemodynamic effects on the cardioselective β -blocking agent metoprolol in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1978;204:195-201.

The MIAMI Trial Research Group.

Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.

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.

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.

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.

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.

Regardh C-G, Johnsson G.

Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:557-569.

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.

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.

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.

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.

Waagstein F, and 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.

Waal-Manning HJ.

Hypertension: Which β -blocker? *Drugs* 1976;12:412-441.