

Monographie de produit

PrMETOPROLOL - 25
Tartrate de métoprolol, USP
Comprimés à 25

PrMETOPROLOL -50
PrMETOPROLOL -100
Tartrate de métoprolol, USP
Comprimés pelliculés à 50 et à 100 mg

PrMETOPROLOL SR
Tartrate de métoprolol
Comprimés à libération lente à 100 et à 200 mg

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION :
14 juin 2010

N° de contrôle : 138219

Monographie de produit

Nom du médicament

^{Pr}**METOPROLOL - 25**
Comprimés de tartrate de métoprolol, USP

^{Pr}**METOPROLOL – 50**
^{Pr}**METOPROLOL – 100**
Comprimés pelliculés de tartrate de métoprolol, USP

^{Pr}**METOPROLOL SR**
Comprimés à libération lente tartrate de métoprolol

Classification thérapeutique

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

Actions et pharmacologie clinique

Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. Des études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré qu'il exerce un effet sélectif sur les récepteurs β_1 -adrénergiques situés principalement dans le muscle cardiaque. Cet effet n'est cependant pas absolu et lorsque le tartrate de métoprolol est administré à de fortes doses, il inhibe également les récepteurs β_2 -adrénergiques qu'on trouve surtout dans les bronches et dans la musculature vasculaire. Le tartrate de métoprolol n'exerce pas d'effet stabilisant de membrane ni agoniste partiel (sympathomimétique intrinsèque). Il est utilisé pour traiter l'hypertension et l'angine de poitrine et pour réduire le risque de décès chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde.

Le mécanisme d'action de l'effet antihypertenseur du médicament n'a pas été établi, mais les facteurs suivants pourraient intervenir :

- a) effet sur la tachycardie induite par les catécholamines par antagonisme compétitif aux sites récepteurs β logés dans le cœur, ce qui réduit la fréquence, la contractilité et le débit cardiaque;
- b) inhibition de la libération de la rénine par les reins;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

En inhibant l'élévation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la vitesse et la prolongation de la durée de la contraction myocardique, induites par les catécholamines, le métoprolol réduit les besoins en oxygène du cœur quel que soit l'effort, d'où son utilité dans le traitement de longue durée de l'angine de poitrine. Toutefois, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le blocage des récepteurs β -

adrénergiques peut accroître les besoins en oxygène du cœur en allongeant les fibres du ventricule gauche et en augmentant la pression télédiastolique (précharge).

Le mécanisme intervenant dans la réduction du taux de mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde n'a pas encore été entièrement élucidé.

Pharmacocinétique

Chez l'humain, l'absorption du métoprolol est rapide et complète. Toutefois, après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques sont d'environ 50 % inférieures à celles observées après l'administration par voie intraveineuse, ce qui signifie que le métabolisme de premier passage est d'environ 50 %.

Après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques varient énormément d'un sujet à l'autre, mais leur reproductibilité chez le même sujet est bonne. Les concentrations plasmatiques maximales des préparations ordinaires sont atteintes en 1,5 à 2 heures environ, et celles des préparations à libération lente, en 4 à 5 heures environ. La fraction de la dose présente dans la circulation générale est plus élevée après l'administration de plusieurs doses par voie orale, qu'après l'administration d'une seule dose. Cette fraction augmente aussi proportionnellement à la dose. De plus, si le médicament administré par voie orale est pris avec des aliments, sa disponibilité systémique peut s'élever de 20 à 40 %. Chez l'humain, seule une petite fraction du médicament (12 % environ) se lie à l'albumine sérique.

Le métoprolol est fortement métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450. Le métabolisme oxydatif du métoprolol est régi par la génétique, l'isomorphe 2D6 du cytochrome polymorphique P450 (CYP2D6) y jouant un rôle d'importance. En effet, on note des différences marquées quant à la prévalence du phénotype « métaboliseurs lents » selon l'origine ethnique. Environ 7 % des personnes de race blanche et moins de 1 % des Orientaux sont porteurs de ce phénotype.

Chez les métaboliseurs lents du le CYP2D6, les concentrations plasmatiques sont beaucoup plus élevées (de plusieurs fois) que chez les métaboliseurs rapides, présentant une activité normale du CYP2D6. Toutefois, le métabolisme du métoprolol qui dépend du cytochrome P450 2D6 semble avoir peu d'effet, sinon aucun, sur l'innocuité et la tolérabilité du médicament. Aucun des métabolites du métoprolol ne contribue de façon marquée à ses effets bêta-bloquants.

Le métoprolol est surtout éliminé par biotransformation hépatique et sa demi-vie est d'environ 3,5 heures (intervalle de 1 à 9 heures). La clairance totale d'une dose administrée par voie intraveineuse est de 1 L/min environ, avec une liaison aux protéines d'approximativement de 10 %. Une fraction de moins de 5 % d'une dose orale de tartrate de métoprolol se retrouve sous forme inchangée dans l'urine, le reste étant excrété par les reins sous forme de métabolites qui ne semblent pas revêtir de signification clinique.

Bien que la disponibilité systémique et la demi-vie du métoprolol chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne diffèrent pas de façon cliniquement significative de celles observées chez les patients dont l'état à cet égard est normal, l'excrétion des métabolites est moindre. Puisque l'accumulation de métabolites qui en résulte n'influence pas les effets bêta-bloquants, il n'est habituellement pas nécessaire de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

L'insuffisance hépatique peut augmenter la biodisponibilité du métoprolol et réduire la clairance totale.

Pharmacodynamie

Dans l'heure qui suit l'administration par voie orale, on note un effet bêta-bloquant marqué (comme en témoigne la réduction de la fréquence cardiaque mesurée à l'effort) dont la durée est dépendante de la dose. Par exemple, on a signalé chez des sujets normaux une baisse de 50 % de l'effet maximal 3,3, 5,0 et 6,4 heures après l'administration d'une seule dose de 20, de 50 et de 100 mg, respectivement. L'administration de plusieurs doses de 100 mg, deux fois par jour, a entraîné une baisse marquée de la tension artérielle systolique à l'effort, 12 heures après la prise du médicament.

Lien entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Après l'administration du tartrate de métoprolol par voie intraveineuse, la demi-vie de la phase de distribution est d'environ 12 minutes; la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée est de 10 % environ. Lorsque le médicament a été perfusé pendant 10 minutes chez des volontaires normaux, l'effet bêta-bloquant maximal a été atteint en 20 minutes environ. Des doses de 5 mg et de 15 mg ont entraîné une réduction maximale de 10 et de 15 %, respectivement, de la fréquence cardiaque à l'effort. Avec le temps, l'effet sur la fréquence cardiaque à l'effort a diminué de façon linéaire à la même vitesse pour les deux doses et a disparu environ 5 et 8 heures après l'administration des doses de 5 et de 15 mg, respectivement.

On obtient un effet bêta-bloquant maximal équivalent pour les doses orales et intraveineuses dans un rapport d'environ 2,5:1.

Il existe un lien linéaire entre le logarithme des concentrations plasmatiques et le ralentissement de la fréquence cardiaque à l'effort. Toutefois, l'effet antihypertenseur ne semble pas être lié aux concentrations plasmatiques. En raison de la variabilité des concentrations plasmatiques atteintes à une dose donnée et de l'absence d'un lien constant entre l'effet antihypertenseur et la dose, le choix de la posologie appropriée doit se faire chez chaque patient individuellement.

Au cours de plusieurs études menées chez des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, l'administration du tartrate de métoprolol par voie intraveineuse, puis par voie orale, a entraîné une baisse de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique et

du débit cardiaque. Le débit systolique, la tension artérielle diastolique et la pression dans l'artère pulmonaire en fin de diastole sont demeurés inchangés.

Dans les études menées chez des volontaires, la préparation à libération lente a entraîné des concentrations plasmatiques maximales moins élevées que les comprimés ordinaires. Après 4 à 6 heures, les courbes des concentrations étaient similaires. Après 8 à 24 heures, les concentrations de la préparation à libération lente étaient plus élevées.

Biodisponibilité comparative des comprimés de METOPROLOL

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose, chez 18 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL, comprimés à 100 mg ou de Betaloc, comprimés à 100 mg. Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du métoprolol en comprimés (une seule dose à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg) selon les données mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Metoprolol	Betaloc[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)^{##}	Intervalle de confiance à 90 % (%)^{##}
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	624 817 (82,5)	600 776 (81,3)	100,8	95,2 – 116,5
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	626 825 (83,9)	602 781 (82,2)	100,8	95,5 – 116,9
C _{max} (ng/mL)	115 129 (51,8)	111 124 (51,8)	100,8	94,0 – 115,0
T _{max} [#] (h)	1,58 (31,6)	1,76 (35,2)		
t _{1/2} [#] (h)	3,4 (33,9)	3,3 (35,4)		
[#] Moyennes arithmétiques (CV en %). ^{##} D'après l'estimation par moindres carrés. [†] Betaloc est fabriqué par AstraZeneca inc.; il a été acheté au Canada.				

Biodisponibilité comparative des comprimés pelliculés de METOPROLOL

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose, chez 19 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL (comprimés pelliculés à 100 mg) ou de Betaloc (comprimés à 100 mg). Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du métoprolol en comprimés pelliculés (une seule dose à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg) selon les données mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Metoprolol	Betaloc [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 90 % (%) ^{##}
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	839 1113 (78,0)	827 1080 (75,8)	100,2	90,6 – 113,5
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	853 1158 (83,0)	860 1158 (79,5)	99,9	87,4 – 112,5
C _{max} (ng/mL)	147 168 (53,0)	148 171 (54,7)	99,8	89,9 – 109,3
T _{max} [#] (h)	1,46 (32,4)	1,54 (39,9)		
T _{1/2} [#] (h)	4,0 (56,5)	4,7 (84,6)		
[#] Moyennes arithmétiques (CV en %). ^{##} D'après l'estimation par moindres carrés. [†] Betaloc est fabriqué par AstraZeneca inc.; il a été acheté au Canada.				

Biodisponibilité comparative des comprimés de METOPROLOL SR

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose, chez 18 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL SR (comprimés à 100 mg) ou de Lopresor SR (comprimés à 100 mg). Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du
tartrate de métoprolol à libération lente en comprimés
(une seule dose à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg)
selon les données mesurées chez des sujets à jeun
Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (CV en %)**

Paramètre	METOPROLOL SR	Lopresor SR®[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)^{##}	Intervalle de confiance à 90 % (%)^{##}
ASC _t (ng•h/mL)	556,9 741,3 (89)	519,1 688,0 (81)	107,3	98,4 – 116,9
ASC _∞ (ng•h/mL)	608,1 846,5 (93)	539,4 716,2 (82)	112,7	102,5 – 124,0
C _{max} (ng/mL)	47,7 56,6 (60)	49,8 58,3 (58)	95,9	80,5 – 114,1
T _{max} [#] (h)	4,84 (44)	5,09 (29)		
T _{1/2} [#] (h)	6,68 (27)	4,79 (24)		

[#] Moyennes arithmétiques (CV en %).

^{##} D'après l'estimation par moindres carrés.

[†] Lopresor SR® est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc.; il a été acheté au Canada.

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose, chez 15 volontaires en bonne santé, non à jeun. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL SR (comprimés à 100 mg) ou de Lopresor SR (comprimés à 100 mg). Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du
tartrate de métoprolol à libération lente en comprimés
(une seule dose à 100 mg : 1 comprimé à 100 mg)
selon les données mesurées chez des sujets non à jeun
Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (CV en %)**

Paramètre	Metoprolol SR	Lopresor SR®[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)^{##}	Intervalle de confiance à 90 % (%)^{##}
ASC _t (ng•h/mL)	875,3 1180,5 (83)	826,4 1 117,0 (87)	105,9	96,3 – 116,5
ASC _∞ (ng•h/mL)	909,3 1 076,1 (83)	846,6 1 160,1 (89)	107,4	97,2 – 118,7
C _{max} (ng/mL)	93,8 10,9 (52)	100,2 114,9 (56)	93,6	80,5 – 108,8
T _{max} [#] (h)	6,39 (31)	5,43 (23)		
T _{1/2} [#] (h)	4,42 (38)	4,17 (32)		

[#] Moyennes arithmétiques (CV en %).

^{##} D'après l'estimation par moindres carrés.

[†] Lopresor SR® est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc.; il a été acheté au Canada.

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose chez 18 volontaires de sexe masculin à jeun et en bonne santé. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL SR (comprimés à 200 mg) ou de Lopresor SR (comprimés à 200 mg). Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du
tartrate de métoprolol à libération lente en comprimés
(une seule dose à 200 mg : 1 comprimé à 200 mg)
selon les données mesurées chez des sujets à jeun
Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (CV en %)**

Paramètre	Metoprolol SR	Lopresor SR^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%)^{###}	Intervalle de confiance à 90 % (%)^{###}
ASC _t (ng•h/mL)	1 231,7 1 791,4 (107)	1 238,8 1 775,0 (103)	99,4	94,1 – 105,0
ASC _∞ (ng•h/mL)	1 301,8 2 095,2 (139)	1 272,3 1 870,0 (111)	102,3	96,0 – 109,1
C _{max} (ng/mL)	101,9 131,4 (77)	106,2 136,1 (78)	95,9	88,2 – 104,3
T _{max} [#] (h)	4,26 (32)	5,81 (33)		
T _{1/2} [#] (h)	5,83 (64)	4,44 (29)		

[#] Moyennes arithmétiques (CV %).

^{###} D'après l'estimation par moindres carrés.

[†] Lopresor SR[®] est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc.; il a été acheté au Canada.

On a réalisé une étude croisée de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire et à double insu avec inversion de traitement, suivant l'administration d'une seule dose chez 17 volontaires de sexe masculin en bonne santé, non à jeun. On a mesuré et comparé le taux et le degré d'absorption du métoprolol après l'administration d'une seule dose de METOPROLOL SR (comprimés à 200 mg) ou de Lopresor SR (comprimés à 200 mg). Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité du
tartrate de métoprolol à libération lente en comprimés
(une seule dose à 200 mg : 1 comprimé à 200 mg)
selon les données mesurées chez des sujets non à jeun
Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (CV en %)**

Paramètre	Metoprolol SR	Lopresor SR ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%) ^{##}	Intervalle de confiance à 90 % (%) ^{##}
ASC _t (ng•h/mL)	1 351,0 1 766,4 (82)	1 412,7 1 813,0 (83)	95,6	85,8 – 106,6
ASC _∞ (ng•h/mL)	1 379,3 1 828,3 (85)	1 440,1 1 877,3 (87)	95,8	85,8 – 106,9
C _{max} (ng/mL)	164,8 198,8 (67)	191,4 221,5 (58)	86,1	73,8 – 100,5
T _{max} [#] (h)	5,24 (26)	4,94 (28)		
T _{1/2} [#] (h)	4,38 (32)	4,20 (33)		

[#] Moyennes arithmétiques (CV en %).

^{##} D'après l'estimation par moindres carrés.

[†] Lopresor SR[®] est fabriqué par Novartis Pharma Canada inc.; il a été acheté au Canada.

Indications et usage clinique

Hypertension

METOPROLOL et METOPROLOL SR (tartrate de métoprolol) sont indiqués dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée. Ils sont habituellement administrés en association avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques), mais peuvent également être administrés seuls lorsque le médecin juge qu'un bêta-bloquant est plus approprié en traitement initial qu'un diurétique.

L'administration concomitante du tartrate de métoprolol et d'un diurétique ou un vasodilatateur périphérique est compatible et, en général, cette association est plus efficace que le métoprolol en monothérapie. Le peu de données qu'on possède sur l'association du tartrate de métoprolol avec d'autres antihypertenseurs ne révèle aucune incompatibilité.

L'usage de METOPROLOL et de METOPROLOL SR n'est pas recommandé dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

METOPROLOL et METOPROLOL SR sont indiqués dans le traitement de longue durée de l'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

METOPROLOL et METOPROLOL SR sont indiqués dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde, avéré ou soupçonné, chez les patients dont le bilan hémodynamique est stable, afin de réduire le taux de mortalité par atteinte cardiovasculaire.

En cas d'infarctus du myocarde avéré, on peut amorcer l'administration par voie orale de 3 à 10 jours après la phase aiguë (*voir Posologie et administration*). Il n'existe aucune donnée sur les avantages d'un traitement plus tardif.

Des études cliniques ont révélé qu'un traitement précoce par le tartrate de métoprolol ne présentait aucun avantage lorsque l'infarctus du myocarde n'était pas confirmé.

Contre-indications

METOPROLOL et METOPROLOL SR **ne doivent pas être administrés dans les cas suivants** :

- hypersensibilité connue au métoprolol et à ses dérivés, aux composants de METOPROLOL ou de METOPROLOL SR, ou hypersensibilité à d'autres bêta-bloquants (risque de sensibilité croisée entre bêta-bloquants);
- bradycardie sinusale;
- syndrome de dysfonctionnement sinusal;
- blocs AV de deuxième et de troisième degrés;
- insuffisance ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire;
- insuffisance cardiaque patente;
- choc cardiogénique;
- artériopathies périphériques graves;
- anesthésie par des agents dépresseurs du myocarde (par ex., éther);
- phéochromocytome non traité;
- l'administration i.v. est aussi contre-indiquée en présence d'asthme ou d'autres maladies respiratoires obstructives (pour le traitement par voie orale, voir *Précautions*, Bronchospasmes).

Infarctus du myocarde – contre-indications additionnelles

METOPROLOL et METOPROLOL SR sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une fréquence cardiaque < 45 battements/min; un bloc cardiaque important de plus haut degré que le premier (intervalle PR $\geq 0,24$ s); une tension systolique < 100 mm Hg; ou une insuffisance cardiaque modérée à grave (*voir Mises en garde*).

Mises en garde

Insuffisance cardiaque

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de METOPROLOL ou de METOPROLOL SR à des patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Chez ces patients, la stimulation sympathique joue un rôle capital dans le maintien de la fonction circulatoire et son inhibition par un bêta-bloquant entraîne toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de déclencher l'insuffisance cardiaque. L'action inotrope positive de la digitale peut être réduite par l'effet inotrope négatif du tartrate de métoprolol quand les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépresseurs de ces deux médicaments sur la conduction AV s'additionnent. On observe aussi cet effet lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques de type vérapamil ou de certains antiarythmiques (voir *Interactions médicamenteuses*).

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut, dans certains cas, mener à l'insuffisance cardiaque et/ou à l'hypotension (tension systolique ≤ 90 mm Hg). Il faut donc, aux premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, procéder à une digitalisation complète des patients et/ou leur administrer un diurétique et observer de près la réponse à ces interventions. Si l'insuffisance cardiaque persiste en dépit d'une digitalisation et d'un traitement diurétique appropriés, il faut réduire la posologie du tartrate de métoprolol ou mettre fin au traitement.

Arrêt brusque du traitement

Il faut informer les patients angineux qu'ils ne doivent pas interrompre brusquement le traitement par METOPROLOL ou METOPROLOL SR. Chez ce type de patients, on a signalé des cas d'exacerbation grave de l'angine, ou la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires à l'arrêt brusque du traitement. Ces deux dernières complications peuvent se manifester avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Si l'on doit arrêter le traitement par le tartrate de métoprolol chez des patients angineux ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, il faut réduire graduellement la dose sur une période de deux semaines environ et suivre de près le patient. On doit cependant maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut réduire la dose de tartrate de métoprolol par paliers, et surveiller le patient encore plus étroitement. Si l'angine de poitrine s'aggrave de façon marquée ou si une insuffisance coronarienne aiguë survient, on recommande de reprendre le traitement par METOPROLOL ou METOPROLOL SR dans les plus brefs délais, du moins temporairement.

Il faut informer les patients qu'ils ne doivent pas interrompre ou arrêter le traitement sans consulter le médecin au préalable. Étant donné que la coronaropathie est courante et peut passer inaperçue, il n'est pas conseillé d'interrompre brusquement l'administration du

tartrate de métoprolol, même s'il est utilisé exclusivement comme traitement antihypertenseur.

Syndrome oculomucocutané

Lors de l'administration de bêta-bloquants, y compris le tartrate de métoprolol, on a signalé l'apparition de divers types de rashes et d'un xérosis conjonctival.

Un syndrome grave, le syndrome oculomucocutané, dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante, s'est manifesté lors de la prise prolongée d'un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques, le practolol. Ce syndrome n'a pas été observé avec le tartrate de métoprolol ni avec d'autres agents du même type, mais les médecins doivent tenir compte de ce risque et mettre fin au traitement, le cas échéant.

Bradycardie sinusale grave

Une bradycardie sinusale grave peut se manifester durant l'administration de tartrate de métoprolol en raison de l'activité vagale non entravée par l'inhibition des récepteurs β_1 -adrénergiques. Dans de très rares cas, un trouble préexistant de conduction AV, d'intensité moyenne, peut être exacerbé et parfois mener à un bloc AV. Le cas échéant, il faut réduire la dose ou mettre graduellement fin au traitement. Chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'administration d'atropine, d'isoprotérénol ou de dobutamine.

Thyréotoxique

Bien que le tartrate de métoprolol ait été efficace dans le traitement symptomatique adjuvant de la thyrotoxicose, ses effets délétères possibles lors d'un traitement prolongé n'ont pas été évalués de façon appropriée. L'inhibition des récepteurs peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications et donner ainsi une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, l'arrêt brusque du traitement par le tartrate de métoprolol peut être suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Infarctus du myocarde – mises en garde additionnelles

Mesure d'urgence

Lors des interventions d'urgence en cas d'infarctus du myocarde, l'administration par voie i.v. de métoprolol ne doit être entreprise que par un personnel expérimenté, ayant à sa disposition le matériel de réanimation et de surveillance nécessaire.

Insuffisance cardiaque

La dépression du myocarde induite par METOPROLOL ou METOPROLOL SR peut mener à l'insuffisance cardiaque (voir *Mises en garde générales* ci-dessus). Une grande prudence s'impose lorsqu'on administre METOPROLOL ou METOPROLOL SR à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou présentant une réserve cardiaque minimale. En cas d'insuffisance cardiaque, il faut amorcer le traitement recommandé à la section *Mises en garde*.

Bradycardie sinusale grave

METOPROLOL ou METOPROLOL SR peut entraîner une bradycardie sinusale grave (voir *Mises en garde générales* ci-dessus). L'infarctus aigu du myocarde, particulièrement l'infarctus inférieur, peut entraîner une baisse importante du rythme sinusal. Si ce rythme chute sous la barre des 40 battements/min, surtout en présence de signes de diminution du débit cardiaque, il faut administrer de 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie i.v. Si ce traitement ne produit pas l'effet escompté, il faut cesser l'administration de METOPROLOL ou de METOPROLOL SR et envisager d'administrer avec prudence l'isoprotérénol ou d'installer un stimulateur cardiaque.

Conduction AV

METOPROLOL ou METOPROLOL SR ralentit la conduction AV et peut provoquer un bloc cardiaque important de 1^{er} (intervalle PR $\geq 0,24$ s), de 2^e ou de 3^e degré. L'infarctus aigu du myocarde peut aussi entraîner un bloc cardiaque. En cas de bloc cardiaque, il faut cesser l'administration de METOPROLOL ou de METOPROLOL SR et administrer de 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie i.v. Si ce traitement ne produit pas l'effet escompté, il faut envisager d'administrer avec prudence l'isoprotérénol ou d'installer un stimulateur cardiaque. En raison de leur effet négatif sur la conduction AV, les bêta-bloquants, y compris METOPROLOL ou METOPROLOL SR, doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc AV de 1^{er} degré.

Hypotension

En présence d'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mm Hg), il faut interrompre le traitement par METOPROLOL ou METOPROLOL SR et évaluer soigneusement l'état hémodynamique du patient ainsi que l'étendue de la lésion myocardique. Il sera peut-être nécessaire d'avoir recours à une méthode invasive de surveillance des pressions veineuse centrale, capillaire pulmonaire et artérielle. Il faudra également administrer des liquides, des agents inotropes positifs et recourir à une contrepulsion 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 visera à corriger ces complications (voir ci-dessus).

Précautions

Bronchospasmes

En général, il ne faut pas administrer de bêta-bloquants, y compris METOPROLOL ou METOPROLOL SR, aux patients qui souffrent de bronchospasmes. Toutefois, puisque le tartrate de métoprolol agit surtout au niveau des récepteurs β_1 , on peut l'administrer avec prudence aux patients qui sont atteints d'une maladie bronchospastique asymptomatique et qui ne répondent pas aux autres traitements antihypertenseurs ou ne les tolèrent pas. Étant donné que le tartrate de métoprolol n'agit pas exclusivement sur les récepteurs β_1 , il est préférable d'administrer en concomitance un agent stimulateur des récepteurs β_2 avec la plus faible dose possible de tartrate de métoprolol. Dans de telles circonstances, il vaut mieux commencer par administrer de petites doses de METOPROLOL ou de METOPROLOL SR, trois fois par jour, plutôt que des doses plus fortes, deux fois par jour, afin d'éviter les concentrations plasmatiques élevées associées aux intervalles posologiques prolongés (voir *Posologie et administration*).

Puisqu'on ignore jusqu'à quel point les agents stimulateurs des récepteurs β_2 peuvent exacerber l'ischémie myocardique et l'étendue de l'infarctus, l'emploi prophylactique de ces agents est à déconseiller chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde avéré ou soupçonné. Si le bronchospasme se produit indépendamment de l'insuffisance cardiaque, il faut mettre fin au traitement par METOPROLOL ou METOPROLOL SR. On peut administrer avec prudence un dérivé de la théophylline ou un agoniste des récepteurs β_2 en fonction de l'état clinique du patient, mais il faut savoir que ces deux médicaments peuvent entraîner des arythmies cardiaques graves.

Diabète et hypoglycémie

Il faut administrer METOPROLOL et METOPROLOL SR avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et aux patients diabétiques (surtout s'ils souffrent de diabète labile), qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques, incluant le tartrate de métoprolol, peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë.

Fonction hépatique

Il faut administrer METOPROLOL et METOPROLOL SR avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique. En cas de traitement prolongé, il faut effectuer des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique à intervalles réguliers (voir *Actions et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique*).

Réactions de type allergique

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêta-bloquants. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration de bêta-bloquants, y compris METOPROLOL et METOPROLOL SR, chez les patients exposés à un risque d'anaphylaxie. Ces patients peuvent présenter une réaction plus grave aux effets pharmacologiques des bêta-bloquants et connaître des problèmes inhérents aux changements hydriques. Il faut administrer l'épinéphrine avec prudence puisqu'elle pourrait ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. Il se peut, d'une part, que de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et, d'autre part, que ces doses entraînent une stimulation α -adrénergique excessive pouvant mener à l'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, telle l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs β , dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et de norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Interventions chirurgicales

Il n'est pas recommandé de cesser l'administration des inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques, y compris METOPROLOL et METOPROLOL SR, avant une intervention chirurgicale chez la majorité des patients, surtout lorsqu'il y a risque de maladie coronarienne patente ou silencieuse. Toutefois, il faut éviter d'administrer des anesthésiques pouvant entraîner une dépression du myocarde. La dominance vagale, si elle se produit, peut être corrigée par l'administration de 1 à 2 mg d'atropine par voie intraveineuse.

On a observé, chez certains patients sous bêta-bloquants, des cas d'hypotension grave et prolongée durant l'anesthésie, ainsi que des cas où il était difficile de rétablir et de maintenir les battements du cœur.

Puisque le métoprolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs β -adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, si nécessaire, par l'administration de doses adéquates d'agonistes, tels l'isoprotérénol ou la dobutamine.

Artériopathies périphériques

Le métoprolol peut aggraver les symptômes d'artériopathies périphériques, principalement en raison de son action hypotensive.

Phéochromocytome

Quand on prescrit un bêta-bloquant à des patients atteints d'un phéochromocytome confirmé, il faut administrer un α -bloquant en concomitance.

Amoindrissement des facultés

Les bêta-bloquants peuvent avoir un effet délétère sur le temps de réaction. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire un véhicule automobile, de ne pas manœuvrer des machines ou de ne pas entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance avant que leur réponse au tartrate de métoprolol n'ait été établie.

Grossesse

Le métoprolol traverse la barrière placentaire. Puisqu'aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes, le tartrate de métoprolol ne devrait pas être administré à ce groupe de patientes. Lorsqu'on administre un médicament, quel qu'il soit, à une femme en âge de procréer, il faut sopeser les avantages prévus par rapport aux risques possibles.

Allaitement

Le métoprolol est excrété dans le lait maternel. Si le médicament lui est absolument nécessaire, la patiente doit cesser d'allaiter.

Enfants

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

Personnes âgées

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le tartrate de métoprolol aux personnes âgées. Une diminution marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner une irrigation insuffisante des organes vitaux.

Interactions médicamenteuses

Antihypertenseurs

Il faut personnaliser l'adaptation posologique de METOPROLOL et de METOPROLOL SR, surtout si le médicament est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir *Posologie et administration*).

Les agents suivants peuvent augmenter l'effet ou les concentrations plasmatiques du métoprolol

Inhibiteurs calciques

À l'instar des autres bêta-bloquants, le tartrate de métoprolol ne doit pas être administré en association avec des antagonistes du calcium du type vérapamil. Cependant, dans les cas exceptionnels où le médecin juge que le traitement d'association est nécessaire, il doit

amorcer graduellement le traitement en milieu hospitalier et sous étroite surveillance. L'administration concomitante de métoprolol et d'inhibiteurs calciques peut entraîner des effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs. Le vérapamil et le diltiazem provoquent une diminution de la clairance du métoprolol.

Antiarythmiques

Les bêta-bloquants peuvent accentuer les effets inotropes et dromotropes négatifs des antiarythmiques, comme la quinidine et l'amiodarone.

Nitroglycérine

La nitroglycérine peut augmenter l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol.

Anesthésiques par inhalation

Les bêta-bloquants augmentent l'effet cardiodépresseur de certains anesthésiques (voir *Précautions, Interventions chirurgicales*).

IMAO et inhibiteurs des neurones adrénérgiques

On doit surveiller de près les patients sous IMAO ou sous médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'effet inhibiteur additionnel du métoprolol sur les récepteurs β -adrénérgiques peut entraîner une baisse excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas administrer le tartrate de métoprolol en association avec d'autres bêta-bloquants.

Prazosine (antagoniste sélectif α_1 -adrénérgique)

L'hypotension orthostatique aiguë suivant la première dose de prazosine peut être accrue chez les patients prenant déjà un bêta-bloquant.

Inhibiteurs du CYP2D6

Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de métoprolol. Une forte inhibition du CYP2D6 pourrait changer le phénotype en métaboliseur lent. L'emploi concomitant du métoprolol et de puissants inhibiteurs du CYP2D6 exige donc de la prudence. Les agents suivants sont associés à une inhibition significative, sur le plan clinique, du CYP2D6 : antidépresseurs, comme la fluoxétine, la paroxétine ou le bupropion, neuroleptiques, comme la thioridazine, antiarythmiques, comme la quinidine ou la propafénone, antirétroviraux, comme le ritonavir, antihistaminiques, comme la diphenhydramine, antipaludiques, comme l'hydroxychloroquine ou la quinine, antifongiques, comme la terbinafine, et certains antiulcéreux, comme la cimétidine ou la ranitidine.

Les substances suivantes peuvent entraîner une diminution de l'effet ou des concentrations plasmatiques de métoprolol

Glucosides digitaliques

L'utilisation concomitante d'agents digitaliques peut produire une bradycardie excessive et/ou un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Stimulants α -adrénergiques (remèdes contre la toux, gouttes nasales)

L'administration concomitante de bêta-bloquants et d'agonistes α -adrénergiques peut entraîner une réponse hypertensive excessive.

AINS

Le traitement concomitant par l'indométhacine peut diminuer l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Inducteurs des enzymes hépatiques

Les substances inductrices des enzymes hépatiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du métoprolol. Ainsi, la rifampicine abaisse les concentrations plasmatiques du métoprolol.

Effet du métoprolol sur d'autres substances ou produits médicamenteux

Clonidine et syndrome de sevrage

La crise hypertensive qui peut survenir à l'interruption du traitement par la clonidine peut être accentuée par l'inhibition des récepteurs bêta. L'arrêt du bêta-bloquant quelques jours avant celui de la clonidine contribue à réduire le risque d'effet rebond.

Antidiabétiques par voie orale

Il est parfois nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques administrés par voie orale chez les patients qui prennent également des bêta-bloquants (voir *Précautions*).

Lidocaïne

Le métoprolol peut réduire la clairance de la lidocaïne.

Alcool

Le métoprolol peut modifier la pharmacocinétique de l'alcool en réduisant sa vitesse d'élimination.

Réactions indésirables

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

Les réactions indésirables signalées ont été regroupées ci-dessous par appareil ou système :

Appareil cardiovasculaire

Effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque : syncope, vertiges, sensation de tête légère et hypotension orthostatique.

Bloc AV des 2^e et 3^e degrés (voir *Contre-indications*)

Insuffisance cardiaque (voir *Mises en garde*)

Bradycardie grave	Bouffées vasomotrices	Arythmies
Allongement de l'intervalle PR	Œdème	Palpitations
Arrêt sinusal	Membres froids	Douleurs thoraciques
Claudication	Phénomène de Raynaud	
Gangrène chez les patients ayant des antécédents de troubles circulatoires périphériques graves		
Douleur précordiale		

Lors d'une étude contrôlée par placebo menée chez des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, les fréquences des réactions cardiovasculaires ont été les suivantes :

	Métoprolol	Placebo
Hypotension orthostatique (TA systolique < 90 mm Hg)	27,4 %	23,2 %
Bradycardie (fréquence cardiaque < 40 battements/min)	15,9 %	6,7 %
Bloc cardiaque du 2 ^e ou 3 ^e degré	4,7 %	4,7 %
Bloc cardiaque du 1 ^{er} degré (PR ≥ 0,24 s)	5,3 %	1,9 %
Insuffisance cardiaque	27,5 %	29,6 %

Système nerveux central

Céphalées	Faiblesse
Étourdissements	Fatigue
Dépression	Sédation
Sensation de tête légère	Somnolence ou insomnie
Rêves d'apparence réelle/cauchemars	Hallucinations
Vertiges	Paresthésie
Anxiété	Troubles de la personnalité
Diminution de l'acuité mentale	

Appareil gastro-intestinal

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

Appareil respiratoire

Souffle court	Respiration sifflante
Bronchospasme	Rhinite
État de mal asthmatique	Aggravation du psoriasis
Dyspnée à l'effort	

Allergies et peau (voir *Mises en garde*)

Éruptions cutanées (exanthème, urticaire, lésions cutanées psoriasiformes et dystrophiques)
Hyperhidrose
Prurit
Photosensibilité

Yeux, nez, gorge, oreilles

Acouphènes	Troubles de l'ouïe (par ex., hypoacousie ou surdité) quand les doses administrées dépassent celles recommandées
Sécheresse et/ou irritation des yeux Conjonctivite	Vue brouillée et troubles visuels vagues

Divers

Crampes musculaires	Diminution de la libido
Fatigue à l'effort	Maladie de La Peyronie
Gain pondéral	Arthrite
Alopécie	Fibrose rétropéritonéale

Épreuves de laboratoire

Dans de rares cas, les épreuves de laboratoire suivantes ont donné des résultats élevés :
transaminases, azote uréique, phosphatase alcaline et bilirubine.

Sang

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

Données après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'autorisation de mise en marché du tartrate de métoprolol : état confusionnel, hausse des taux de triglycérides sanguins et baisse des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL). Étant donné que ces effets concernent un échantillon de patient de taille incertaine et qu'ils peuvent être l'objet de facteurs confondants, il est impossible d'en estimer la fréquence avec justesse.

Symptômes et traitement du surdosage

En cas de surdosage soupçonné, il faut contacter le Centre antipoison de la région.

Symptômes

Les signes les plus courants du surdosage par un bêta-bloquant sont l'hypotension, la bradycardie, l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme et l'hypoglycémie. Le surdosage peut également entraîner un bloc AV, un choc cardiogène et l'arrêt cardiaque et, dans certains cas, des troubles de la conscience (même le coma), des nausées, des vomissements et une cyanose.

La prise concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques peut aggraver ces symptômes.

La première manifestation du surdosage survient de 20 minutes à 2 heures après l'ingestion du médicament.

Traitement

En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement par le tartrate de métoprolol, hospitaliser le patient et le surveiller de près. On recommande également de provoquer des vomissements ou de faire un lavage gastrique pour éliminer toute quantité de médicament encore présente dans l'estomac. Si cela est nécessaire, il faut prendre les mesures thérapeutiques suivantes :

Bradycardie et hypotension : administrer d'abord de 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie i.v., puis, en l'absence de réponse satisfaisante, continuer d'administrer de la norépinéphrine ou de la dopamine (voir *Précautions* au sujet de l'administration d'épinéphrine aux patients sous bêta-bloquants). En cas d'hypoglycémie, on peut administrer de 1 à 10 mg de glucagon.

Bloc cardiaque (de 2^e ou de 3^e degré) : isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

1. Insuffisance cardiaque : traitement classique.
2. Bronchospasme : aminophylline par voie i.v. ou agoniste β_2 .
3. Hypoglycémie : glucose par voie i.v.

Il ne faut pas oublier que le métoprolol est un inhibiteur compétitif de l'isoprotérénol et que, par conséquent, de fortes doses d'isoprotérénol inverseront probablement les effets de doses excessives de métoprolol. Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise excessive d'isoprotérénol, hypotension et tachycardie, par exemple.

Posologie et administration

Note à l'intention du pharmacien : Il n'est pas recommandé de couper les comprimés pelliculés de METOPROLOL, car cela endommagerait la pellicule des comprimés.

Hypertension

METOPROLOL et METOPROLOL SR sont habituellement administrés en association avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec un diurétique thiazidique, mais ils peuvent aussi être administrés en monothérapie (voir *Indications*).

Il faut toujours adapter la dose selon les besoins du patient, conformément aux directives ci-dessous.

Le traitement initial par METOPROLOL ou METOPROLOL SR est de 50 mg, 2 f.p.j. En l'absence d'une réponse appropriée après une semaine, on doit augmenter la dose à 100 mg, 2 f.p.j. Dans certains cas, il faudra peut-être augmenter la dose par paliers de 100 mg, à des intervalles d'au moins 2 semaines, sans toutefois dépasser 200 mg, 2 f.p.j. La posologie d'entretien habituelle est de 100 à 200 mg par jour.

Lorsque le tartrate de métoprolol est ajouté à un autre agent antihypertenseur, la dose initiale doit être de 50 mg, 2 f.p.j. Selon les besoins, on peut, après 1 ou 2 semaines, augmenter la dose quotidienne par paliers de 100 mg, à des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à ce que la tension artérielle soit bien maîtrisée.

Angine de poitrine

La posologie recommandée de METOPROLOL et de METOPROLOL SR varie entre 100 et 400 mg par jour, en doses fractionnées. La posologie pour la première semaine est de 50 mg, 2 f.p.j. Si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante, on augmente la dose de 100 mg, la semaine suivante. La dose d'entretien habituelle est de 200 mg/jour. S'il faut augmenter davantage la dose, il faut évaluer l'état du patient toutes les semaines et augmenter la dose par paliers de 100 mg jusqu'à une dose maximale de 400 mg par jour, en 2 ou 3 prises fractionnées. La dose de tartrate de métoprolol ne doit pas dépasser 400 mg/jour.

Comprimés METOPROLOL SR à libération lente

Il faut toujours amorcer le traitement et personnaliser la posologie en utilisant les comprimés ordinaires. On peut opter pour la présentation à libération lente (SR) pour le traitement d'entretien en raison de sa prise unique quotidienne commode. Il faut prendre les comprimés METOPROLOL SR le matin, et les avaler tels quels.

METOPROLOL SR à 100 mg est destiné au traitement d'entretien des patients dont l'état exige la prise de 100 mg de tartrate de métoprolol par jour.

METOPROLOL SR à 200 mg est destiné au traitement d'entretien des patients dont l'état exige la prise de 200 mg par jour.

Résidu de comprimé dans les fèces : après la libération de la substance active à partir du noyau insoluble du comprimé METOPROLOL SR, le résidu du comprimé est éliminé sous forme ramollie et il est possible qu'il se retrouve dans les fèces.

Infarctus du myocarde

En plus des contre-indications habituelles :

SEULS LES PATIENTS CHEZ QUI ON SOUPÇONNE UN INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE ET QUI RÉPONDENT AUX CRITÈRES SUIVANTS PEUVENT RECEVOIR LE TRAITEMENT DÉCRIT CI-DESSOUS :

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

*Il faut exercer une grande prudence lorsqu'on administre le métoprolol par voie i.v. à des patients dont la fréquence cardiaque se situe entre 45 et 60 battements/min ou dont les râles pulmonaires sont < 10 cm.

Il faut interrompre le traitement lorsque la fréquence cardiaque chute sous 45 battements/min ou lorsque la tension systolique baisse au-dessous de 100 mm Hg.

Traitement précoce

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

À ce stade précoce, on commence par l'administration i.v. de 3 injections en bolus de 5 mg de tartrate de métoprolol chacune, à environ 2 minutes d'intervalle. Durant l'administration i.v. de tartrate de métoprolol, il faut surveiller étroitement la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le tracé de l'ÉCG. Si des réactions indésirables cardiovasculaires se produisent à la suite d'une injection, on doit interrompre immédiatement l'administration i.v., surveiller de près le patient et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Chez les patients qui tolèrent bien la pleine dose i.v. (15 mg), on devrait administrer METOPROLOL en comprimés à raison de 50 mg, toutes les 6 heures, 15 minutes après la dernière dose i.v., et poursuivre ce mode d'administration pendant 48 heures. Par la suite, on doit administrer 100 mg, 2 f.p.j., en traitement d'entretien (voir *Traitement tardif* ci-dessous).

Chez les patients qui ne semblent pas tolérer la pleine dose i.v., on devrait administrer au départ 25 ou 50 mg en comprimés, 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. Chez les patients présentant une forte intolérance au médicament, il faut mettre fin au traitement par METOPROLOL (voir *Mises en garde*).

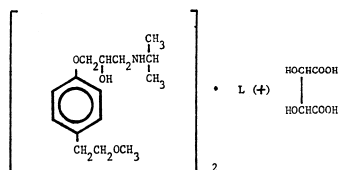
Traitement tardif (seulement chez les patients présentant un infarctus du myocarde avéré)

En cas de contre-indications thérapeutiques durant la phase initiale de l'infarctus du myocarde, d'intolérance au plein traitement initial ou de report du traitement par le médecin pour toute autre raison, l'amorce du traitement par METOPROLOL en comprimés se fait à une posologie de 100 mg, 2 f.p.j., dès que l'état du patient le permet. On peut instaurer le traitement de 3 à 10 jours après la crise aiguë et le poursuivre pendant au moins trois mois. Bien que l'efficacité du traitement par le tartrate de métoprolol au-delà de six mois n'ait pas été démontrée de façon concluante, les données provenant d'études portant sur d'autres bêta-bloquants laissent entendre que l'on devrait poursuivre le traitement pendant un à trois ans.

Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Formule développée :



Dénomination commune : tartrate de métoprolol

Noms chimiques :

1. 2-propanol, 1-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]-, (±)-, [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanédiolate (2:1) (sel)
2. (±)-1-(isopropylamino)-3-[p-(2-méthoxyéthyl) phénoxy]-2-propanol L-(+)-tartrate (2:1) (sel);
3. 1-isopropylamino-3-[p-(2-méthoxyéthyl)-phénoxy]-2-propanol (2:1) dextro-tartrate (sel).

Formule moléculaire : $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Poids moléculaire : 685

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

Composition et recommandations concernant la stabilité et la conservation :

Composition

En plus du tartrate de métoprolol, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique et silice sublimée.

En plus des ingrédients énumérés ci-dessus, chaque comprimé de Type L à 50 mg renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, cire de carnauba, pigment rose hélandone (D&C rouge n° 30) (30 %) et pigment jaune soleil (40 %).

En plus des ingrédients non médicinaux énumérés sous composition, chaque comprimé de Type L à 100 mg renferme aussi les ingrédients suivants : hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, cire de carnauba, pigment carmin d'indigo (bleu n° 2) (de 12 à 14 %) et polydextrose.

Composition des comprimés à libération lente

Comprimés METOPROLOL SR à 100 et à 200 mg : En plus du tartrate de métoprolol, chaque comprimé à libération lente renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : méthylcellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, acide stéarique, silice sublimée, stéarate de magnésium, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer – nuance orangée (comprimé à 100 mg seulement).

METOPROLOL : Conserver à la température ambiante (entre 15 ° et 30 °C). Protéger de la lumière.

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

Présentation

METOPROLOL – 25, comprimés à 25 mg : Chaque comprimé sécable blanc, ovale et biconvexe, portant l'inscription « ME 25 » sur un côté et uni sur l'autre, renferme 25 mg de tartrate de métoprolol. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 100, de 500 et de 1 000.

METOPROLOL – 50, comprimés pelliculés à 50 mg : Chaque comprimé sécable rose, biconvexe, pelliculé, en forme de capsule, portant sur un côté l'inscription « 50 », renferme 50 mg de tartrate de métoprolol. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 100 et de 1 000, ainsi qu'en conditionnements unitaires de 100 comprimés (10 x 10).

METOPROLOL – 100, comprimés pelliculés à 100 mg : Chaque comprimé sécable bleu, biconvexe, pelliculé, en forme de capsule, portant sur un côté l'inscription « 100 », renferme 100 mg de tartrate de métoprolol. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 100 et de 1 000, ainsi qu'en conditionnements unitaires de 100 comprimés (10 x 10).

METOPROLOL SR à 100 mg : Chaque comprimé brun orangé, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « SR » au-dessus de l'inscription « M100 » et uni sur l'autre l'inscription, renferme 100 mg de tartrate de métoprolol. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 100.

METOPROLOL SR à 200 mg : Chaque comprimé jaune pâle, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « SR » au-dessus de l'inscription « M200 » et uni sur l'autre l'inscription, renferme 200 mg de tartrate de métoprolol. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 100.

Pharmacologie

Effet sur l'appareil cardiovasculaire

Chez le chat anesthésié, le métoprolol a entraîné des réductions de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde en réponse à la stimulation du nerf sympathique. Cet effet était proportionnel à la dose. La DE_{50} entraînant l'inhibition de la réponse chronotrope à la stimulation nerveuse était de sept fois inférieures environ à celle requise pour inhiber la stimulation déclenchée par l'isoprotérénol. Le métoprolol a ralenti la fréquence cardiaque chez le chien conscient, au repos et à l'effort. Mise à part l'allongement de l'intervalle PR, le tracé de l'ECG n'a pas été modifié.

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

Chez le chat anesthésié, l'administration par voie intraveineuse de métoprolol a entravé la réponse vasodilatatrice au niveau des pattes arrière induite par l'injection intra-artérielle d'isoprotérénol. Le métoprolol a été injecté à des doses beaucoup plus élevées (DE_{50} de 5 mg/kg) que celles nécessaires pour bloquer la réponse chronotrope (DE_{50} de 0,4 mg/kg) ou accroître la force contractile (DE_{50} : 0,2 mg/kg).

Chez cinq volontaires en bonne santé, l'administration par voie intraveineuse de doses de 10 mg de métoprolol a réduit de 13 % la tachycardie induite par l'effort et de 13 % la tension artérielle systolique mesurée à l'effort. La baisse de la tension artérielle moyenne après l'administration d'épinéphrine a été annulée par le métoprolol, tandis que la hausse de la tension artérielle systolique a été réduite de moitié. Dans l'avant-bras, la résistance vasculaire est demeurée la même après l'administration de métoprolol.

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration par voie intraveineuse de 0,15 mg/kg de métoprolol a réduit considérablement le débit cardiaque, soit de 1,3 litre/min au repos et de 3,6 litres/min à l'effort. Le ralentissement moyen de la fréquence cardiaque a été de 9 et de 16 battements/min au repos et à l'effort, respectivement. On a observé une élévation marquée de la pression auriculaire droite tant au repos qu'à l'effort. La consommation d'oxygène n'a pas été fortement influencée par l'administration du médicament. On a noté des augmentations marquées dans les différences du contenu artérioveineux en oxygène, de 6 et de 20 mL/litre, mesurées au repos et à l'exercice, respectivement.

Des études menées chez des chats sous réserpine ont montré que le métoprolol n'exerce aucun effet stimulant (intrinsèque) sur les récepteurs bêta. L'administration de doses cumulatives allant jusqu'à 0,85 mg/kg n'a pas modifié notablement la fréquence cardiaque ou la force de contraction du myocarde.

L'administration d'une seule dose de 40 mg de métoprolol à 17 patients angineux, 90 minutes avant l'épreuve à l'effort, a augmenté le temps de travail fourni, qui est passé de 5 994 à 8 462 kpm/min (40 %). Le temps écoulé jusqu'à la survenue de la douleur et de la dépression de l'onde ST a également été plus long, étant passé de 11,8 à 16,9 minutes et de 9,9 à 13,9 minutes, respectivement.

Effets sur la fonction pulmonaire

On a évalué les effets sur la résistance spécifique des voies aériennes (R_{va}) d'une seule dose de 100 mg de métoprolol, administrée par voie orale, à six volontaires en bonne santé et à 12 patients atteints d'asthme bronchique. Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé. Le métoprolol n'a pas entraîné d'effet notable sur la R_{va} des sujets normaux alors qu'il a provoqué une augmentation marquée de la R_{va} chez les patients asthmatiques. On a noté des résultats similaires lorsqu'on a administré une dose de 80 mg de propranolol.

Lors d'une étude contrôlée, on a administré en concomitance un bronchodilatateur (terbutaline) et 50 ou 100 mg, 2 fois par jour, de métoprol à 17 patients atteints d'asthme bronchique. On n'a noté une baisse du VEMS que chez les patients ayant reçu la dose élevée, ce qui indique un certain effet de blocage des récepteurs β_2 .

Autres effets

Le métoprolol a entraîné un effet anesthésique négligeable sur le nerf sciatique isolé de la grenouille et durant le test intracutané sur la papule œdémateuse chez le cobaye. Chez le chat anesthésié, les effets cardiostimulateurs de l'ouabaïne, du glucagon et de la théophylline n'ont pas été altérés aux doses de 2 à 3 mg/kg. On a également observé que les mêmes doses de métoprolol, administrées à des chats, n'exerçaient aucun effet anticholinergique ou histaminique ni blocage ganglionnaire et qu'elles n'étaient dotées d'aucune propriété inhibitrice des récepteurs alpha.

Le métoprolol inhibe l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique provoquée par le furosémide. Il agit sur les effets métaboliques engendrés par l'isoprotérénol en inhibant la libération accrue de glycérol, de glucose, d'insuline et d'acides gras libres.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	Solutions	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	mâle	i.v.	1 %	69,4 ± 5,1
Souris	femelle	i.v.	1 %	79,9 ± 4,5
Souris	mâle	orale	23 %	2 460 ± 210
Souris	femelle	orale	25 %	2 300 ± 200
Rat	mâle	i.v.	5 %	71,9 ± 4,1
Rat	femelle	i.v.	5 %	74,3 ± 4,4
Rat	mâle	orale	50 %	4 670 ± 1 210
Rat	femelle	orale	50 %	3 470 ± 580

Les symptômes associés à la toxicité chez le rat ont été les suivants : sédation, ataxie, horripilation, irritation, spasme, sécrétion et écoulement de larmes. Les rats étaient inconscients avant la mort, qui est survenue dans les 5 à 10 minutes suivant l'injection intraveineuse et dans les 6 à 20 heures suivant l'administration par voie orale.

Chez la souris, les symptômes les plus marqués étaient les suivants : sédation, hypersensibilité, irritation, spasmes et ptose. On a observé des convulsions avant la mort, qui est survenue dans les cinq minutes suivant l'injection intraveineuse. Chez les animaux qui ont survécu, on n'a décelé aucun symptôme de toxicité 24 heures après l'administration du médicament.

Toxicité à long terme (subaiguë)

Espèces Souches	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rats Sprague-Dawley	4	10 M 10 F	Soluté physiologique, 10, 50, 100 mg/kg/jour (après 14 jours, dose élevée portée à 200 mg/kg/jour).	orale	5 sem.	Légère hausse de l'hématocrite et légère baisse de la glycémie chez les rates recevant la dose élevée.
Chiens Beagle	1	1 M 1 F	40 mg/kg pendant 3 jours, augmentation par paliers de 20 mg/kg par jour jusqu'à 140 mg/kg pendant 6 jours, puis jusqu'à 160 mg/kg/jour.	orale	3 sem.	Trouble de l'équilibre, tonus musculaire abdominal accru, mydriase, hyperémie des muqueuses visibles. Un chien est mort après la prise de 140 mg/kg/jour.
Chiens Beagle	2	1 M	80 mg/kg, 2 f.p.j., pendant 1 jour, 2 jours plus tard, administration d'une seule dose de 100 mg/kg.	orale	3 jours	Troubles de l'équilibre, vomissements, prostration, dyspnée, perte de connaissance, mort.
		2 F	20 mg/kg, 2 f.p.j., augmentation de 20 mg/kg, 2 f.p.j., tous les 5 jours, jusqu'à 120 mg/kg, 2 f.p.j.	orale	4 sem.	Vomissements, salivation accrue, tremblements, ataxie. Une chienne est morte à la dose la plus élevée.
Chiens Beagle	4	1 M 1 F	0, 5, 20, 40 mg/kg/jour	orale	4 sem.	Aucun.
Chiens Beagle	3	1 M 1 F	Soluté physiologique, 0,5, 5 mg/kg/jour	i.v.	2 sem.	Allongement de l'intervalle PR à l'ÉCG.
Chiens Beagle	2	1 M 1 F	Soluté physiologique, 5 mg/kg/jour	i.v.	2 sem.	Allongement de l'intervalle PR à l'ÉCG.

Toxicité à long terme (chronique)

Espèces Souches	N ^{bre} de groupes	N ^{bre} par groupe	Dose	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rat Sprague-Dawley	4	15 M 15 F	Soluté physiologique, 10, 100, 200 mg/kg/jour. Dose élevée portée à 200 mg/kg/jour après 13 semaines.	orale	6 mois	Aucun.
Chiens Beagle	Un témoin Trois traités	2 M 2 F 3 M 3 F	0, 5, 20, 40 mg/kg, 2 f.p.j., après 7 semaines la dose élevée a été portée à 50 mg/kg, 2 f.p.j. Après 3 mois, la dose intermédiaire a été portée à 30 mg/kg, 2 f.p.j. et la dose élevée, à 80 mg/kg, 2 f.p.j.	orale	6 mois	Bradycardie, allongement des intervalles PR et QT à l'ÉCG.
Chiens Beagle	Un témoin Trois traités	6 M 6 F 6 M 6 F	0, 10, 60 mg/kg/jour. Les chiens sous la dose élevée ont reçu 120 mg le premier 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 le reste du temps.	orale	1 an	Deux chiens sous la dose élevée sont morts le 1 ^{er} jour. Aucun effet chez les autres animaux.

Tératologie et études sur la reproduction

Rat (souche 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 gravides, du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le traitement par le métoprolol n'a pas eu d'effets indésirables sur les paramètres étudiés.

Lapin (souche de lapin blanc de Nouvelle-Zélande) : Des doses de 5, de 12,5 et de 25 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 lapines gravides du 6^e au 18^e jour de la gestation. On n'a pas noté de changements marqués des paramètres étudiés, bien que le nombre de rejetons par portée ait été moins élevé et que les pertes fœtales aient été plus importantes dans le groupe recevant la dose élevée. La fréquence des anomalies fœtales n'a pas été modifiée par le traitement.

Rat (souche 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 du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après la mise bas. Il n'y a pas eu d'effets délétères sur les paramètres étudiés chez les rejetons et les mères.

Rat (souche Charles River CD) : Des doses de 50 et de 500 mg/kg ont été administrées à des groupes de 10 mâles et 20 femelles. Les mâles ont été traités pendant 63 jours avant l'accouplement et durant la période d'accouplement, tandis que les femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et pendant toute la durée de la gestation et de l'allaitement et jusqu'au 21^e jour après la mise bas (il y a eu sacrifice au 13^e jour de la gestation). Les seuls résultats significatifs de cette étude ont été un léger ralentissement de la croissance intra-utérine chez les rates recevant 50 et 500 mg/kg/jour et une plus grande incidence de la mortinatalité dans le groupe recevant la dose élevée.

Études sur la carcinogénicité

Pendant 78 semaines, des doses de 50, de 200 et de 800 mg/kg/jour de métoprolol ont été incorporées au régime alimentaire de trois groupes de rats Charles River Sprague - Dawley, composés de 60 mâles et de 60 femelles. Un quatrième groupe a reçu du 2-AAF (témoin positif) et un cinquième groupe a servi de groupe témoin négatif. À la nécropsie, on a observé une fréquence comparable des nodules et des masses chez les animaux traités et les animaux témoins. Le seul changement histopathologique noté a été la présence plus fréquente de cellules septales dans les alvéoles pulmonaires chez les animaux recevant les doses intermédiaire et élevée de métoprolol. Cette souche de rats était prédisposée aux effets cancérogènes connus du 2-AA-F et on a remarqué une incidence statistiquement plus élevée des néoplasmes, surtout des hépatomes.

Lors d'une étude similaire, au cours de laquelle on a administré des doses de 75, de 150 et de 750 mg/kg à des souris albinos suisses pendant 78 semaines, on a observé une fréquence similaire des tumeurs dans les groupes traités et le groupe témoin. Cette souche était prédisposée au carcinogène connu.

Bibliographie choisie

1. Ablad B, Borg KO, Carlsson E, Ek L, Johnsson G, Malmfors T et REGARDH C-G. A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 (suppl. V): 7-23.
2. Ablad B, Borjesson I, Carlsson E et Johnsson G. Effects of metoprolol and propranolol on some metabolic responses to catecholamines in the anaesthetized dog. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 (suppl. V): 85-95.
3. Adolfsson L, Areskog N-H, Furburg C et Johnsson G. Effects of single doses of alprenolol and two cardio-selective β -blockers (H 87/07 and H 93/26) on exercise-induced angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7 (2): 111-118.
4. Biemann P, Leduc G, Jequier J-C, Davignon J et Cartwright K. Changes in the lipoprotein composition after chronic administration of metoprolol and propranolol in hypertriglyceridemic hypertensive subjects. *Curr Ther Res* 1981; 30 (6): 956-967.
5. Bodin N-O, Flodh H, Magnussen G, Malmfors T et Nyberg J-A. Toxicological studies on metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 (suppl. V): 96-103.
6. Borer JS, Comerford MB et 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.
7. Borg KO, Carlsson E, Hoffmann KJ, Jönsson TE, Thorin H, Wallin B. Metabolism of metoprolol-(3H) in man, the dog and the rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 suppl. V: 125-35.
8. Boyle DMcC, Barber JM, McIlmoyle EL, Salathia KS, Evans AE, Cran G, Elwood JH et Shanks RG. Effect of very early intervention with metoprolol on myocardial infarct size. *Br Heart J* 1983; 49: 229-233.
9. Comerford MB et Besterman EMM. An eighteen months' study of the clinical response to metoprolol, a selective β_1 -receptor blocking agent, in patients with anginal pectoris. *Postgrad Med J* 1976; 52 (610): 481-486.
10. Ekelund L-G, Johnsson G, Melcher A et 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.
11. Epstein SE et Braunwald E. β -adrenergic receptor blocking drugs. Mechanisms of action and clinical applications. *New Eng J Med* 1966; 275: 1106-1112, 1175-1183

12. Fitzgerald JD. The role of β -adrenergic blockade in acute myocardial ischaemia. dans: Oliver MF, Julian DG, and Donald KW (éd.). Effect of acute ischaemia on myocardial function. Churchill Livingstone, Édimbourg et Londres, 1972, pp. 321-353.
13. 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 Göteborg Metoprolol Trial in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53 (13): 1D-50D
14. Hansten PD, Horn JR, éditeurs. Principles of beta-adrenergic blocker drug interactions 79-82. Anti-arrhythmic drug interactions 153-8, 162-3, 170-1, 188-9. Antidiabetic drug interactions 373-5. Beta-adrenergic blocker drug interactions 435-57. *Drug interactions & updates*. Vancouver: Applied Therapeutics Inc., 1993.
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 et 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 and 60 (suppl. II): 164 (résumé).
17. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, *et al.* Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981 (17 oct.); 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 et Wilhelmsson C: The Göteborg Metoprolol Trial; Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67 (suppl. I): I26- I32.
19. Imhof P: Les bêta-bloquants et le sport. *Médecine et Hygiène* 1979; 1348.
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 et Sölvell 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.
22. Johnsson G, Svedmyr N et 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. Kendall MJ, John VA, Quarterman CP et Welling PG. A single and multiple dose pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and slow-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 87-92.
24. Keyrilainen O et 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.
25. Lennard MS. The polymorphic oxidation of beta-adrenoceptor antagonists. *Pharmacol Ther* 1989;41:461-77.
26. Logan RL, Goldstraw PW, Kiddle GB, Flacks LM et Watt M. Sustained release metoprolol: a comparison with conventional formulation in the treatment of hypertension. *NZ Med J* 1981; 687: 1- 2.
27. Lorimer AR, Barbour MB et Lawrie TDV. An evaluation of the effect on resting and exercise blood pressure of some first line treatments in hypertension. *Ann Clin Res* 1983; 15: 30-34.
28. Malek I, Waagstein F, Hjalmarson A, Holmberg S et Swedberg K. Hemodynamic effects of the cardioselective β -blocking agent metoprolol in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1978; 204: 195-201.
29. The Miami Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
30. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Eerhart L et 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.
31. Quarterman CP, Kendall MJ et Welling PG. Plasma levels and negative chronotropic effect of metoprolol following single doses of a conventional and sustained-release formulation. *Europ J Clin Pharmacol* 1979; 15: 97-103.
32. Regardh CG, Borg KO, Johansson R, Johnsson G, Palmer L. Pharmacokinetic studies on the selective β_1 -receptor antagonist metoprolol in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1974;2(4):347-64.
33. Regardh CG, Johnsson G. Clinical pharmacokinetics of metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:557-69.
34. Richards S. Cutaneous side-effects of beta-adrenergic blockers. *Aust J Derm* 1985;26:25-8.

35. 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 et Yamamoto M. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Eng J Med* 1983; 308: 614-618.
36. Salathia KS, Barber JM, McIlmoyle EL, Nicholas J, Evans AE, Elwood JH, Cran G, Shanks RG et Boyle D McC. Very early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985; 6: 190-198.
37. Singh BN, *et al.* Effects of cardioselective β adrenergic receptor blockade on specific airways resistance in normal subjects and in patients with bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19 (5, Pt 1): 493-501.
38. Stenberg J, Wasir H, Amery A, Sannerstedt R et 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 (suppl. V): 76-84.
39. Stockley IH, éditeur. Drug Interactions. A source book of adverse interaction their mechanisms, clinical importance and management. Amiodarone-beta blockers 96-7. Disopyramide + beta-blockers 99-100. Lignocaine (Lidocaine) + beta-blockers) 108-9. Quinidine + beta-blockers 121-2. Clonidine + beta-blockers 362-4. Prazozin + beta-blockers 383-4. Beta-blockers + cimetidine 413-4. Beta-blockers + rifampicin 427-8. Beta-blockers + sympathonimetics 429-31. Digitalis glycosides + beta-blockers 506. Hypoglycamic agents-beta blockers 548-550. Anaesthetics, general + beta-blockers 697. Oxford: Blackwell Science, 1992.
40. Trafford JAP, McGonicle R, Bowles J, O'Neal H, Bennet-Jones DN, Halford L et Evans R. A two year clinical evaluation of atenolol and metoprolol in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pract* 1982; 36: 350-352.
41. Van Joost T, Smitt JHS. Skin reactions to propranolol and cross sensitivity to β -adrenoreceptor blocking agents. *Arch Dermatol* 1981;117:600-1.
42. Waagstein F et Hjalmarson AC. Double-blind study of the effect of cardioselective β -blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1975; (suppl. 587): 201-208.
43. Waal-Manning, HJ. Hypertension: Which β -blocker? *Drugs* 1976; 12: 412-441.
44. Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:213-20.
45. Monographie de Lopressor (tartrate de métoprolol). Novartis Pharma Canada inc., version révisée le 2 mai 2008.