

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **AG-Metoprolol-L**

Comprimés de tartrate de métoprolol USP

Comprimés pelliculés à 25mg, 50 mg et à 100 mg,

USP

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel,
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date de Révision
Le 10 août 2022

N^o de contrôle : 266208

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
L RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

^{Pr}
AG-Metoprolol-L

Comprimés de tartrate de métoprolol USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés pelliculés à 25 mg, 50 mg et à 100 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone, stéarate de magnésium Comprimés à 25 mg : Opadry 03F58000 blanc (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol / polyéthylène glycol, talc). Comprimés à 50 mg : Opadry 03F40232 rose (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C rouge #40, D&C jaune #10, D&C rouge #30). Comprimés à 100 mg : Opadry 03F505098 bleu (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C bleu #2, FD&C bleu #1)., FD&C bleu #2, FD&C bleu #1).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

AG-Metoprolol-L (comprimés de tartrate de métoprolol USP) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère à modérée. Il est habituellement associé à d'autres antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques), mais il peut également être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, selon l'avis du médecin, doivent prendre un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique.

L'administration d'AG-Metoprolol-L s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et en général, ce genre d'association est plus efficace que l'administration de tartrate de métoprolol comme agent seul. Les données sur l'association d'AG-Metoprolol-L avec d'autres antihypertenseurs sont limitées et aucun signe d'incompatibilité n'a été mis en évidence.

L'usage d'AG-Metoprolol-L n'est pas recommandé dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

AG-Metoprolol-L est indiqué dans le traitement prolongé de l'angine de poitrine consécutive à une cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

AG-Metoprolol-L est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde, avéré ou soupçonné, et dont le bilan hémodynamique est stable, afin de réduire le taux de mortalité cardiovasculaire.

On peut instituer un traitement oral 3 à 10 jours après la phase aiguë chez les patients dont l'infarctus a été confirmé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il n'y a aucune donnée sur les avantages d'un traitement plus tardif.

Des études cliniques ont révélé qu'un traitement immédiat par comprimés de tartrate de métoprolol USP ne présentait aucun avantage pour les patients dont l'infarctus du myocarde n'avait pas été confirmé.

Usage en gériatrie :

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre AG-Metoprolol-L aux personnes âgées. Une diminution marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner un approvisionnement sanguin inadéquat des organes vitaux.

Usage en pédiatrie :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité d'AG-Metoprolol-L chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

AG-Metoprolol-L (comprimés de tartrate de métoprolol USP) est contre-indiqué en présence des affections suivantes :

- Hypersensibilité connue au métoprolol et à ses dérivés, aux composants d'AG-Metoprolol-L, ou une hypersensibilité à d'autres bêtabloquants (la sensibilité croisée entre bêtabloquants peut se produire)
- Bradycardie sinusale
- Syndrome de dysfonctionnement sinusal
- Bloc AV du 2^e et du 3^e degré
- Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire
- Insuffisance cardiaque congestive
- Choc cardiogène
- Artériopathies périphériques graves
- Anesthésie au moyen d'agents dépresseurs du myocarde (éther, par ex.)
- Phéochromocytome non traité

Infarctus du myocarde - Autres contre-indications

AG-Metoprolol-L est contre-indiqué chez les patients qui présentent une fréquence cardiaque de < 45 battements/min; un bloc cardiaque de premier degré important (intervalle PR \geq 0,24 s); une pression systolique de < 100 mmHg; ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Appareil cardiovasculaire : Faire preuve de grande prudence lors de l'administration d'AG-Metoprolol-L à des patients ayant 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 bêtabloquant comporte toujours le risque de réduire la contractilité du myocarde et de précipiter l'insuffisance cardiaque. L'action inotrope positive de la digitale peut être réduite par l'effet inotrope négatif du tartrate de métoprolol quand les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs de ces deux médicaments sur la conduction A-V s'additionnent. Cela est également vrai dans le cas des associations avec des antagonistes du calcium (du type vérapamil) ou des antiarythmiques (voir **Interactions médicamenteuses**).

Chez les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut, dans certains cas, aboutir à une insuffisance cardiaque ou à une hypotension (tension systolique \leq 90 mmHg), ou les deux. Il faut donc, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, procéder à une digitalisation complète des patients ou leur administrer un diurétique, ou les deux, et surveiller étroitement leur réponse. Si l'insuffisance cardiaque se prolonge, en dépit d'une digitalisation et d'une diuréticothérapie adéquates, il faudra réduire le traitement par AG-Metoprolol-L ou y mettre fin.

Cardiovasculaire

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 rares cas, un trouble préexistant de conduction A-V, d'intensité moyenne, peut être exacerbé et parfois mener à un bloc A-V. Si c'est le cas, réduire la dose ou mettre fin graduellement au traitement. Chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde, envisager l'administration d'atropine, d'isoprotérénol ou de dobutamine.

Angine de Prinzmetal : Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients atteints d'angine de Prinzmetal (angine vasospastique).

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

Infarctus du myocarde - Autres mises en garde

Mesure d'urgence : L'administration i.v. de métoprolol comme mesure d'urgence en présence d'un infarctus du myocarde ne doit être effectuée que par du personnel expérimenté ayant à sa disposition le matériel de réanimation et de surveillance nécessaire.

Insuffisance cardiaque : La dépression du myocarde entraînée par le tartrate de métoprolol peut mener à l'insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE - Généralités**). Une grande prudence s'impose lorsqu'on administre AG-Metoprolol-L à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou présentant une réserve cardiaque minimale. Si une insuffisance cardiaque se produit, adopter le traitement recommandé à la section **MISES EN GARDE** ci-dessus.

Bradycardie sinusale grave : AG-Metoprolol-L peut entraîner une bradycardie sinusale grave (voir **MISES EN GARDE - Généralités**). Un infarctus aigu du myocarde (et en particulier, un infarctus inférieur) peut entraîner une baisse importante du rythme sinusal. Si ce rythme tombe en dessous de 40 battements/min et s'il est accompagné d'une baisse évidente du débit cardiaque, administrer 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie i.v. Si ce traitement ne produit pas l'effet escompté, cesser l'administration d'AG-Metoprolol-L et envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Conduction A-V : Le tartrate de métoprolol ralentit la conduction A-V et peut provoquer un bloc cardiaque important (intervalle PR $\geq 0,24$ s) de premier, deuxième ou troisième degré. Un infarctus aigu du myocarde peut aussi entraîner un bloc cardiaque. En présence de bloc cardiaque, cesser l'administration d'AG-Metoprolol-L et administrer 0,25 à 0,5 mg d'atropine par voie i.v. Si ce traitement ne produit pas l'effet escompté, envisager l'administration prudente d'isoprotérénol ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque. En raison des effets négatifs des bêtabloquants, y compris AG-Metoprolol-L, sur la conduction A-V, il faut faire preuve de prudence quand on administre ces produits à des patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré.

Hypotension : En présence d'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mmHg), interrompre le traitement par AG-Metoprolol-L et évaluer soigneusement l'état hémodynamique du patient et l'étendue de l'ischémie myocardique. Il sera peut-être nécessaire d'avoir recours à une méthode invasive de surveillance de diverses pressions : veineuse centrale, capillaire pulmonaire, et artérielle. Il faudra également administrer des liquides, des agents inotropes positifs et recourir à une contreimpulsion par ballonnet ou à toute autre mesure thérapeutique jugée appropriée. Si l'hypotension est associée à une bradycardie sinusale ou à un bloc A-V, le traitement visera à corriger ces complications (voir ci-dessus).

Interruption soudaine du traitement

Il faut avertir les patients angineux ou hypertendus de ne pas interrompre brusquement leur traitement par AG-Metoprolol-L. On a signalé, chez ces patients, des cas d'exacerbation grave de l'angine, des cas d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires quand le traitement par les bêtabloquants était brusquement interrompu. Les deux dernières complications citées peuvent se manifester avec ou sans aggravation préalable de l'angine de poitrine. Il faut donc, quand on décide de cesser l'administration d'AG-Metoprolol-L à des patients angineux ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, réduire graduellement la posologie sur une période de deux semaines environ et suivre le patient de très près. Il importe de maintenir la même fréquence

d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre le traitement par le tartrate de métoprolol en procédant par paliers, et surveiller le patient encore plus étroitement. Si l'angine de poitrine s'aggrave sérieusement ou si une insuffisance coronarienne aiguë se manifeste, on recommande de réinstaurer le traitement par AG-Metoprolol-L dans les plus brefs délais, du moins temporairement.

Aviser les patients de ne pas interrompre ou mettre fin à leur traitement sans l'avis préalable du médecin. Étant donné que la coronaropathie est courante et qu'elle peut passer inaperçue, il n'est pas conseillé d'interrompre brusquement le traitement par AG-Metoprolol-L, même si le médicament sert à soigner l'hypertension.

Endocrinien/métabolisme

Thyréotoxique : Malgré le fait que le métoprolol s'est avéré efficace dans le traitement symptomatique (traitement adjuvant) de la thyrotoxicose, les effets délétères possibles d'un traitement prolongé n'ont pas encore été évalués. L'inhibition des récepteurs β 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 d'un traitement par le tartrate de métoprolol peut être suivi d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Patients diabétiques : Administrer AG-Metoprolol-L avec prudence aux patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée et aux patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les inhibiteurs β -adrénergiques, y compris le tartrate de métoprolol, influent sur le métabolisme du glucose et peuvent masquer les signes et les symptômes prémonitoires de l'hypoglycémie aiguë, telle la tachycardie. Chez les patients qui sont atteints de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, et plus particulièrement de diabète labile, ou qui ont des antécédents d'hypoglycémie spontanée, le traitement bêtabloquant peut entraîner la perte de l'équilibre du diabète et retarder le rétablissement après un épisode d'hypoglycémie. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou d'hypoglycémifiant oral.

Les patients diabétiques traités par AG-Metoprolol-L doivent faire l'objet d'une surveillance visant à assurer le maintien de l'équilibre du diabète.

Phéochromocytome : Quand on prescrit un bêtabloquant à des patients atteints d'un phéochromocytome confirmé, il faut également veiller à leur prescrire un α -bloquant en concomitance et attendre que ce dernier traitement soit mis en route avant d'amorcer le bêtabloquant.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'élimination de tartrate de métoprolol s'effectue principalement par métabolisme hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : Peut faire augmenter la biodisponibilité du métoprolol et en réduire la clairance totale, provoquant une élévation des concentrations plasmatiques du médicament. Par

conséquent, il convient d'administrer AG-Metoprolol-L avec prudence aux patients atteints de troubles de la fonction hépatique. En cas de traitement prolongé, faire subir des tests de la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**). Par conséquent, l'insuffisance hépatique peut faire augmenter la biodisponibilité du métoprolol et en réduire la clairance totale, provoquant une élévation des concentrations plasmatiques du médicament. On recommande donc d'ajuster la dose et d'exercer une surveillance régulière de la fonction hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, c'est-à-dire leur administrer des doses initiale et d'entretien moins élevées et surveiller régulièrement leur fonction hépatique, étant donné qu'ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments.

Interactions

L'inhibiteur des canaux calciques de type vérapamil (phénylalkylamine) ne doit pas être administré par voie intraveineuse aux patients qui reçoivent AG-Metoprolol-L en raison du risque d'arrêt cardiaque pouvant survenir dans cette situation (voir **Interactions médicamenteuses**). Les patients qui prennent un inhibiteur des canaux calciques de type vérapamil par voie orale en association avec AG-Metoprolol-L doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Veuillez consulter la liste complète des interactions médicament-médicament et des autres interactions médicamenteuses observées et potentielles mettant en cause AG-Metoprolol-L à la section **Interactions médicamenteuses**.

Maladie vasculaire périphérique

Le traitement bêtabloquant peut entraver la circulation périphérique et exacerber les symptômes de maladie vasculaire périphérique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

Anesthésie et interventions chirurgicales : La controverse subsiste quant à la nécessité ou à la pertinence de cesser l'administration des bêtabloquants avant une chirurgie lourde. La capacité diminuée du cœur de répondre à une stimulation adrénergique réflexe peut augmenter les risques de l'anesthésie générale et des interventions chirurgicales. Il faut évaluer chez chaque patient les bienfaits associés à la poursuite du traitement bêtabloquant par rapport aux risques entraînés par son interruption. Toutefois, il faut éviter d'administrer des anesthésiques pouvant entraîner une dépression du myocarde. La dominance vagale, le cas échéant, peut être corrigée à l'aide de 1 à 2 mg d'atropine administrée par voie intraveineuse.

Chez les patients traités par des bêtabloquants, les anesthésiques par inhalation peuvent accroître l'effet cardiopresseur. Le blocage des récepteurs bêta peut avoir des effets bénéfiques pour ce qui est de réduire l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique durant l'anesthésie et la période postopératoire. La recommandation actuelle est de maintenir le traitement bêtabloquant au cours de la période périopératoire. L'anesthésiste doit être mis au courant du traitement bêtabloquant en raison des interactions possibles avec d'autres médicaments, lesquelles peuvent provoquer des bradyarythmies et une hypotension graves, une diminution de la capacité réflexe de compenser la perte de sang, une hypovolémie et un blocage sympathique régional, de même

qu'une propension accrue à la bradycardie d'origine vagale. Des incidents impliquant une hypotension grave prolongée ou de la difficulté à rétablir le rythme cardiaque normal durant l'anesthésie ont été signalés.

Les anesthésiques par inhalation utilisés de nos jours sont généralement bien tolérés, mais les agents plus anciens (éther, cyclopropane, méthoxyflurane, trichloréthylène) étaient parfois associés à une dépression circulatoire grave chez les patients traités par des bêtabloquants. Si l'on juge nécessaire de mettre fin au traitement bêtabloquant avant une intervention chirurgicale, l'interruption doit se faire graduellement, pour se terminer environ 48 heures avant l'anesthésie.

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

Rénal

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints de néphropathie grave, les changements hémodynamiques qui surviennent après le blocage des récepteurs bêta peuvent altérer davantage la fonction rénale. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des bêtabloquants qui sont excrétés principalement par voie rénale et de surveiller l'innocuité du traitement chez les patients atteints de maladie rénale grave, y compris l'insuffisance rénale.

Respiratoire

Bronchospasme : En règle générale, il ne faut pas administrer de bêtabloquants, y compris AG-Metoprolol-L, aux patients qui souffrent de bronchospasme. Cependant, comme AG-Metoprolol-L (tartrate de métoprolol) agit surtout au niveau des récepteurs β 1-adrénergiques, on peut l'administrer avec prudence aux patients qui sont atteints de maladie bronchospastique asymptomatique et qui ne répondent pas aux autres traitements antihypertenseurs ou ne les tolèrent pas. Étant donné que le métoprolol n'agit pas exclusivement sur les récepteurs β 1, il est préférable d'administrer un agent stimulateur des récepteurs β 2 en concomitance avec la dose minimale d'AG-Metoprolol-L. Dans de telles circonstances, il vaut mieux commencer par administrer de petites doses d'AG-Metoprolol-L trois fois par jour plutôt que des doses plus fortes, deux fois par jour, afin d'éviter les concentrations plasmatiques plus élevées qui sont 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 atteints d'un infarctus aigu du myocarde avéré ou soupçonné. Si un bronchospasme se produit indépendamment de l'insuffisance cardiaque congestive, il faut mettre fin au traitement par AG-Metoprolol-L. 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.

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactiques : Il est peut-être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer des bêtabloquants, y compris AG-Metoprolol-L, aux patients qui sont exposés à un risque d'anaphylaxie. Ces derniers peuvent, en effet, présenter une réaction plus grave à la suite des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux changements hydriques. Administrer de l'épinéphrine avec prudence parce qu'elle pourrait ne pas exercer son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il se peut que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation α -adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, une bradycardie réflexe, 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 la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Peau

Syndrome oculo-muco-cutané : On a signalé diverses éruptions cutanées et un xérosis conjonctival associés aux bêtabloquants, y compris le tartrate de métoprolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) - dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante - s'est manifesté lors de la prise prolongée d'un récepteur β -adrénergique (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le tartrate de métoprolol mais les médecins doivent être avisés de la possibilité d'une telle réaction et du fait qu'il faut mettre fin au traitement si elle se manifeste (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Interruption soudaine du traitement**).

Populations particulières

Femmes aptes à procréer : Dès confirmation de la grossesse, la patiente doit communiquer immédiatement avec son médecin et cesser graduellement l'emploi du médicament. Lorsqu'on administre un médicament à une femme en âge de procréer, il faut peser les avantages prévus de ce médicament par rapport aux risques qu'il pourrait comporter.

Usage durant la grossesse : On dispose de données restreintes sur l'emploi du métoprolol chez la femme enceinte. Le métoprolol traverse la barrière placentaire. Aucune étude n'ayant été faite chez les femmes enceintes, AG-Metoprolol-L ne devrait pas être administré à ce groupe de patientes.

Allaitement : Le métoprolol passe dans le lait maternel. Si la prescription du médicament est absolument nécessaire, il faudra que la patiente cesse d'allaiter.

Usage en pédiatrie : Aucune étude n'a été réalisée chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité d'AG-Metoprolol-L chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Usage en gériatrie : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre AG-Metoprolol-L aux personnes âgées. Une diminution excessivement marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner un approvisionnement sanguin inadéquat des organes vitaux. L'administration de doses initiale et d'entretien moins élevées et la surveillance de l'innocuité sont recommandées chez ces patients (voir **Indications et usage clinique, Posologie et administration, Pharmacocinétique – Populations particulières**).

Conduite automobile et manœuvre de machines

Des étourdissements, de la fatigue ou une altération de la vue peuvent survenir au cours du traitement par AG-Metoprolol-L (voir **Réactions indésirables**) et nuire à la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines.

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 à AG-Metoprolol-L n'ait été établie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

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

Troubles cardiaques	Effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque : Syncope, vertiges, sensation de tête légère et hypotension orthostatique. Troubles graves de la conduction (blocs A-V des 1 ^{er} , 2 ^e et 3 ^e degrés (voir CONTRE-INDICATIONS)). Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE). Bradycardie grave, Bouffées de chaleur, Arythmies, Allongement de l'intervalle PR, Palpitations, Arrêt sinusal, Extrémités froides, Claudication, Douleur thoracique
Troubles vasculaires	Phénomène de Raynaud, Gangrène chez les patients ayant des antécédents de troubles circulatoires périphériques graves, Œdème

Troubles psychiatriques	Dépression mentale, Rêves d'apparence réelle / Cauchemars, Hallucinations, Troubles de la personnalité
Troubles du système nerveux	Céphalées, Faiblesse, Étourdissements, Sédation, Sensation de tête légère, Somnolence, insomnie, Vertiges, Paresthésie, Anxiété, Niveau de conscience diminué
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, Douleurs abdominales, Constipation, Brûlures d'estomac, Flatulence, Sécheresse de la bouche, Nausées et vomissements, Fibrose rétropéritonéale
Troubles hépatobiliaires	Hépatite
Troubles respiratoires	Souffle court, Respiration sifflante, Bronchospasme, Rhinite, État de mal asthmatique, Dyspnée à l'effort
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané (Voir MISES EN GARDE)	Éruptions (exanthème, urticaire, lésions cutanées psoriasiformes et dystrophiques), Hyperhidrose, Prurit, Réaction de photosensibilité, Alopécie, Aggravation du psoriasis
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires, Arthrite
Troubles du système reproducteur et des seins	Dysfonction érectile; Trouble de la libido, Maladie de La Peyronie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Bourdonnement d'oreilles, Troubles de l'ouïe (p. ex., hypoacousie ou surdité) quand les doses administrées dépassent celles recommandées
Troubles oculaires	Sécheresse oculaire, irritation oculaire, troubles visuels (p. ex., vue brouillée), Conjonctivite
Troubles généraux et touchant le point d'administration	Fatigue, Fatigue à l'effort
Métabolisme	Augmentation du poids

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Dans une étude contrôlée par placebo auprès de patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde, on a noté les incidences suivantes de réactions cardiovasculaires :

	Métoprolol	Placebo
Hypotension orthostatique (TA systolique < 90 mmHg)	27,4 %	23,2 %
Bradycardie (fréquence card. < 40 batt/min)	15,9 %	6,7 %
Bloc cardiaque du 2 ^e et 3 ^e degrés	4,7 %	4,7 %
Bloc cardiaque du 1 ^{er} degré (PR < 0,24 s)	5,3 %	1,9 %
Insuffisance cardiaque	27,5 %	29,6 %

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Épreuves de laboratoire

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

Hématologie

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

Pharmacovigilance après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience acquise avec tartrate de métoprolol après leur commercialisation et ont été signalés spontanément ou rapportés dans la littérature. Cela dit, il est impossible d'évaluer avec précision la fréquence de ces effets indésirables parce qu'ils ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue et que des facteurs confusionnels ont pu entrer en jeu. Ils sont donc considérés comme étant de fréquence inconnue. Ces effets indésirables sont classés ci-dessous par système organique selon la terminologie MedDRA, et présentés par ordre décroissant de gravité à l'intérieur de chacune des classes.

Troubles du système nerveux

État confusionnel

Paramètres biologiques

Hausse de la triglycéridémie et baisse du taux de cholestérol HDL

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

(Légende : EC = Essai clinique; É = Pharmacovigilance (Étude de cas); T = Théorique)

Métoprolol	Réf	Effet	Commentaire clinique
Alcool	É	Augmentation de la concentration de métoprolol dans le sang	Le métoprolol modifie la pharmacocinétique de l'alcool en réduisant son taux d'élimination. <i>Pouvant</i> augmenter certains effets indésirables du métoprolol.
Agents anti-adrénergiques	É	Potentialisation de l'effet antihypertenseur des bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques	L'effet antihypertenseur des bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques tels que la guanéthidine, la bétanidine, la réserpine, l'alpha-méthyl-dopa ou la clonidine peut être potentialisé par les bêtabloquants. Les inhibiteurs β -adrénergiques peuvent aussi potentialiser l'effet d'hypotension orthostatique de la première dose de prazosine, vraisemblablement en prévenant la tachycardie réflexe. À l'inverse, les inhibiteurs β -adrénergiques peuvent potentialiser la réponse hypertensive au retrait de la clonidine chez les patients qui reçoivent ces deux agents en concomitance. En arrêtant l'administration du bêtabloquant quelques jours avant celle de la clonidine, on peut contribuer à réduire l'effet de rebond.

Antiarythmiques	É	Potentialisation des effets négatifs inotropes des antiarythmiques et de leur effet sur le temps de conduction auriculaire	Les bêtabloquants peuvent potentialiser les effets négatifs inotropes des agents antiarythmiques, et leur effet sur le temps de conduction auriculaire. Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement sinusal préexistant, en particulier, l'administration concomitante d'amiodarone peut provoquer des effets électro-physiologiques additifs incluant la bradycardie, l'arrêt sinusal et le bloc auriculoventriculaire. Les antiarythmiques tels que la quinidine, la tocainide, la procainamide, l'ajmaline, l'amiodarone, la flécaïnide et la disopyramide peuvent potentialiser les effets de tartrate de métoprolol sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire.
Autres agents antihypertenseurs	EC	Hypertension	<p>Ajuster la posologie d'AG-Metoprolol-L selon les besoins individuels des patients, surtout si le médicament est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).</p> <p>Il faut surveiller de près les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des médicaments réduisant le taux des catécholamines, d'autres bêtabloquants (y compris les préparations sous forme de gouttes oculaires tel le timolol) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). De plus, une hypertension possiblement significative peut en théorie survenir jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement concomitant par un IMAO irréversible.</p>
Inhibiteurs des canaux calciques	EC	Potentialisation des effets dépresseurs	Les inhibiteurs des canaux calciques tels que le vérapamil et le diltiazem

(administrés par voie i.v.)		des bêtabloquants	<p>peuvent potentialiser les effets dépresseurs qu'exercent les bêtabloquants sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la contractilité cardiaque et la conduction auriculoventriculaire. L'inhibiteur des canaux calciques de type vérapamil (phénylalkylamine) ne doit pas être administré par voie intraveineuse aux patients qui reçoivent AG-Metoprolol-L en raison du risque d'arrêt cardiaque pouvant survenir dans cette situation.</p> <p>Cependant, dans les cas exceptionnels où le médecin juge que le traitement médicamenteux est absolument nécessaire, commencer l'administration de manière graduelle, en milieu hospitalier et sous surveillance étroite. L'administration concomitante de métoprolol et des bloqueurs calciques peut avoir des effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs. Le vérapamil et le diltiazem provoquent une diminution de la clairance du métoprolol (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
Inhibiteurs des canaux calciques (administrés par voie orale)	EC	Réduction additive de la contractilité myocardique	L'administration concomitante d'un antagoniste bêta-adrénergique et d'un inhibiteur des canaux calciques peut entraîner une réduction additive de la contractilité myocardique due aux effets chronotropes et inotropes négatifs. Les patients qui prennent un inhibiteur des canaux calciques oral de type vérapamil en association avec AG-Metoprolol-L doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.
Inhibiteurs du CYP2D6	EC	Augmentation de la concentration plasmatique de métoprolol	Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du métoprolol. Une forte inhibition du CYP2D6 entraîne une modification du phénotype en métaboliseur lent (voir Pharmacologie clinique). L'emploi concomitant de métoprolol et de puissants inhibiteurs du CYP2D6 exige donc la prudence.

			Les agents suivants exercent une inhibition cliniquement significative du CYP2D6 : des antidépresseurs comme la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le bupropion, la clomipramine et la désipramine, des antipsychotiques comme la chlorpromazine, la fluphénazine, l'halopéridol et la thioridazine, des antiarythmiques comme la quinidine ou la propafénone, des antirétroviraux comme le ritonavir, des antihistaminiques comme la diphenhydramine, des antipaludéens comme la hydroxychloroquine ou la quinine, des antifongiques comme la terbinafine.
Glucosides digitaliques	E	Bradycardie excessive et/ou augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire	L'utilisation concomitante d'agents digitaliques et de bêtabloquants peut produire une bradycardie excessive et/ou une augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire. Il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque et l'intervalle PR.
Dipyridamole	E	Surveillance étroite de la fréquence cardiaque requise	En général, il faut suspendre l'administration d'un bêtabloquant avant une épreuve au dipyridamole et surveiller étroitement la fréquence cardiaque après l'injection de dipyridamole.
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	E	Augmentation de l'action vasoconstrictrice des alcaloïdes de l'ergot de seigle	L'action vasoconstrictrice des alcaloïdes de l'ergot de seigle peut augmenter lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec des bêtabloquants.
Fingolimod	EC/E	Bradycardie	L'administration concomitante de β -bloquants et d'autres agents qui ralentissent la fréquence cardiaque, tels que les modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (p. ex., le fingolimod), peut avoir pour effet de ralentir encore plus la fréquence cardiaque et est donc déconseillée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

Inducteurs des enzymes hépatiques	EC	Influence sur la concentration plasmatique de métoprolol	Les substances inductrices des enzymes hépatiques peuvent avoir une influence sur le taux plasmatique du métoprolol. Ainsi, la rifampine entraîne une baisse des concentrations plasmatiques du métoprolol.
Hydralazine	E	Augmentation des concentrations de métoprolol	L'administration concomitante d'hydralazine peut inhiber le métabolisme présystémique du métoprolol et ainsi provoquer une hausse des concentrations de métoprolol.
Anesthésiques par inhalation	E	Augmentation de l'effet cardiodépresseur de certains anesthésiques	Les bêtabloquants augmentent l'effet cardiodépresseur de certains anesthésiques (voir Interventions chirurgicales , à la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Lidocaïne	E	↓ de la clairance de la lidocaïne	Le métoprolol peut entraîner une réduction de la clairance de la lidocaïne.
Inhibiteurs de la MAO et inhibiteurs des neurones adrénergiques	E	Baisse de l'activité sympathique	Surveiller de près les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action inhibitrice additionnelle du métoprolol sur les récepteurs β-adrénergiques peut entraîner une baisse excessive de l'activité sympathique. Ne pas associer AG-Metoprolol-L à d'autres bêtabloquants
Nitroglycérine	E	Hausse de l'effet hypotenseur de tartrate de métoprolol	La nitroglycérine peut augmenter l'effet hypotenseur d'AG-Metoprolol-L.
AINS	E	Baisse de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants	L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris des inhibiteurs de la COX-2, et d'un bêtabloquant peut entraîner une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants, peut-être en raison de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et de la rétention hydro-sodée provoquées par les AINS.

Antidiabétiques à prise orale et insuline	E	Augmentation de la tension artérielle associée à une bradycardie sévère	Les bêtabloquants peuvent altérer la réponse hémodynamique habituelle à l'hypoglycémie et provoquer une augmentation de la tension artérielle associée à une bradycardie sévère. Un ajustement posologique des antidiabétiques administrés par voie orale est parfois nécessaire chez les patients qui prennent également des bêtabloquants (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Prazosine (antagoniste sélectif α_1-adrénergique)	E	Augmentation de l'hypotension orthostatique aiguë	L'hypotension orthostatique aiguë suivant la première dose de prazosine peut être augmentée chez les patients prenant déjà un bêtabloquant, y compris AG-Metoprolol-L.
Sympathomimétiques	E	Hypertension	L'administration concomitante d'agents sympathomimétiques tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine et les dérivés de la xanthine (y compris les antitussifs et les gouttes nasales ou oculaires) et d'un bêtabloquant peut augmenter la réponse pressive et provoquer une hypertension due à l'inhibition mutuelle des effets thérapeutiques.
Aldesleukine ou autres médicaments qui abaissent la tension artérielle	T	↑ effet hypotenseur du tartrate de métoprolol	L'administration concomitante de β -bloquants et d'autres agents qui abaissent la tension artérielle, tels que l'aldesleukine, peut amplifier l'effet hypotenseur.

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments augmente d'environ 20 à 40 % la biodisponibilité d'une dose orale de métoprolol. Elle influe sur la pharmacocinétique du métoprolol, augmentant l'exposition au médicament (ASC) ainsi que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de ce dernier (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Par conséquent, afin de réduire au minimum la variation intra-individuelle des effets du médicament, on recommande qu'il soit administré avec un repas ou immédiatement après.

Au cours d'une étude clinique portant sur la préparation de métoprolol à libération immédiate, la C_{max} et l'ASC étaient augmentées d'environ 32 et 38 %, respectivement, lorsque le médicament était administré après un déjeuner standard plutôt qu'à jeun. C'est de cette étude qu'est issue la recommandation d'administrer le métoprolol avec un repas ou immédiatement après, afin de réduire au minimum les variations intra-individuelles.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Aucune donnée ne porte à croire que le métoprolol influe sur les épreuves de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

Des étourdissements, de la fatigue ou une altération de la vue peuvent survenir au cours du traitement par AG-Metoprolol-L (voir *Réactions indésirables*) et nuire à la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Note spéciale au pharmacien:** Il n'est pas recommandé de fractionner les comprimés AG-Metoprolol-L car le pelliculage sera endommagé.

Posologie recommandée et modification posologique

Hypertension

AG-Metoprolol-L (tartrate de métoprolol) est habituellement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec un diurétique thiazidique, mais il peut aussi être administré seul (voir **INDICATIONS**).

Il faut toujours ajuster la dose aux besoins individuels du patient, conformément aux directives ci-dessous.

Traitement initial par AG-Metoprolol-L : 50 mg, 2 f.p.j. Si au bout d'une semaine la réponse n'est pas adéquate, augmenter la dose à 100 mg, 2 f.p.j. Dans certains cas, il faudra peut-être l'augmenter de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins 2 semaines, sans toutefois dépasser 200 mg, 2 f.p.j. Posologie d'entretien habituelle : 100 à 200 mg par jour.

Quand AG-Metoprolol-L est associé à un autre antihypertenseur, commencer le traitement à raison de 50 mg, 2 f.p.j. Après une ou deux semaines et si cela s'avère nécessaire, on peut augmenter la posologie quotidienne par paliers de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à ce que la tension artérielle soit bien maîtrisée.

Compte tenu des interactions entre AG-Metoprolol-L et les aliments, on recommande d'administrer le médicament avec un repas ou immédiatement après (voir **Mode d'action et Pharmacologie clinique - Pharmacocinétique, Interactions médicament-aliment**).

Angine de poitrine

La dose recommandée d'AG-Metoprolol-L varie entre 100 et 400 mg par jour, en doses fractionnées. Amorcer le traitement avec 50 mg, 2 f.p.j. pendant la 1^{re} semaine. Si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante, augmenter la dose de 100 mg la semaine suivante. La dose d'entretien habituelle est de 200 mg par jour. S'il faut augmenter encore plus la dose, procéder à une évaluation du patient toutes les semaines et augmenter la dose par paliers de 100 mg, sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour, administrée en 2 ou 3 doses fractionnées.

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 ÊTRE TRAITÉS COMME SUIVANT :	
Tension artérielle systolique	≥100 mmHg
Fréquence cardiaque* Intervalle PR	≥45 battements/min
Râles*	< 0,24 s
Circulation périphérique adéquate	< 10 cm

(*) Exercer une grande prudence lorsqu'on administre du 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.

Interrompre le traitement lorsque la fréquence cardiaque baisse au-dessous de 45 battements/min ou lorsque la pression systolique baisse au-dessous de 100 mmHg.

Traitement précoce

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

À ce stade, on commencera par l'administration i.v. de 3 injections en bolus de 5 mg de metoprolol chacune, à environ 2 minutes d'intervalle. Durant l'administration intraveineuse de metoprolol, surveiller étroitement la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le tracé de l'ECG. Si des réactions indésirables cardiovasculaires se produisent à la suite d'une injection,

interrompre immédiatement l'administration i.v. surveiller le patient de près et prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

Chez les patients qui tolèrent bien la dose i.v. totale (15 mg), on peut commencer à administrer des comprimés AG-Metoprolol-L à raison de 50 mg toutes les 6 heures, 15 minutes après la dernière dose i.v. et continuer ainsi pendant 48 heures. Par la suite, administrer 100 mg, 2 f.p.j., comme traitement d'entretien (voir **Traitement tardif**).

Chez les patients qui ne semblent pas tolérer la dose i.v. totale, commencer le traitement avec des comprimés de métoprolol à 25 ou 50 mg 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 permettra. Chez les patients dont l'intolérance au médicament est grave, mettre fin au traitement par AG-Metoprolol-L (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

En cas de contre-indications thérapeutiques durant la phase initiale d'un infarctus du myocarde, d'intolérance à la dose i.v. totale ou de traitement reporté par le médecin pour une raison quelconque, commencer à administrer des comprimés AG-Metoprolol-L à raison de 100 mg, 2 f.p.j., dès que l'état du patient le permettra. Amorcer le traitement 3 à 10 jours après la crise aiguë et le poursuivre pendant au moins 3 mois. Bien que l'efficacité d'un traitement par AG-Metoprolol-L au-delà de 6 mois n'ait pas été démontrée de façon concluante, les données provenant d'études faites avec d'autres bêtabloquants laissent entendre que l'on devrait poursuivre le traitement pendant 1 à 3 ans.

Populations particulières

Patients pédiatriques

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

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'AG-Metoprolol-L en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il faut faire preuve de prudence et exercer une surveillance régulière de la fonction rénale (voir **Mode d'action et Pharmacologie clinique - Pharmacocinétique – Populations particulières**).

Insuffisance hépatique

Les concentrations sanguines d'AG-Metoprolol-L sont susceptibles d'augmenter considérablement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Par conséquent, il faut amorcer le traitement par AG-Metoprolol-L à faible dose et augmenter celle-ci de façon graduelle et prudente en fonction de la réponse clinique et de la surveillance de l'innocuité. Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, c'est-à-dire leur administrer des doses initiale et d'entretien moins élevées et surveiller régulièrement leur fonction hépatique, étant donné qu'ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments (voir **Mode d'action et**
Comprimés AG-Metoprolol-L

Pharmacologie clinique - Pharmacocinétique – Populations particulières).

Patients gériatriques (> 65 ans)

AG-Metoprolol-L doit être administré avec prudence aux patients gériatriques, ceux-ci étant plus susceptibles de manifester des effets indésirables. L'administration de doses initiale et d'entretien moins élevées et la surveillance de l'innocuité sont recommandées chez ces patients (voir **Mode d'action et Pharmacologie clinique - Pharmacocinétique – Populations particulières**).

SURDOSAGE

Symptômes

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

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

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

Prise en charge

En cas de surdosage, toujours cesser le traitement par AG-Metoprolol-L (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 la quantité de médicament encore présente dans l'estomac.

Les autres manifestations cliniques du surdosage peuvent faire l'objet d'une prise en charge symptomatique faisant appel aux méthodes modernes de soins intensifs.

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

Bradycardie et hypotension : Commencer par administrer 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie i.v. En l'absence d'une réponse satisfaisante, continuer en administrant de la norépinéphrine ou de la dopamine (voir PRÉCAUTIONS au sujet de l'administration d'épinéphrine aux patients qui prennent déjà des bêtabloquants). En cas d'hypoglycémie, on peut administrer 1 à 10 mg de glucagon.

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

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

Il ne faut pas oublier qu'AG-Metoprolol-L est un inhibiteur compétitif de l'isoprotérénol et que, par conséquent, de fortes doses d'isoprotérénol viennent inverser les effets de fortes doses d'AG-Metoprolol-L. Mais il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise excessive d'isoprotérénol : hypotension et tachycardie, par exemple.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré qu'il a un effet sélectif sur les récepteurs β_1 -adrénergiques principalement situés 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 principalement situés dans les bronches et dans la musculature vasculaire. Le tartrate de métoprolol n'exerce aucun effet stabilisant de membrane ou agoniste partiel (activité sympathomimétique intrinsèque). On l'emploie dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine, et dans le but de réduire le taux de mortalité cardiovasculaire à la suite d'un infarctus du myocarde.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur du médicament n'a pas encore été établi mais il semblerait que les facteurs suivants entrent en ligne de compte :

- a) action antagoniste compétitive sur la tachycardie provoquée par les catécholamines, au niveau des récepteurs β du cœur, entraînant une diminution du rythme, de la contractilité et du débit cardiaques;
- b) inhibition de la libération de rénine par les reins;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

En inhibant l'augmentation (causée par les catécholamines) de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la vélocité ainsi que de l'étendue de la contraction myocardique, le métoprolol fait diminuer les besoins du cœur en oxygène quel que soit l'effort requis, ce qui le rend efficace dans le traitement de longue durée de l'angine de poitrine. Par contre, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'inhibition des récepteurs β -adrénergiques peut entraîner une augmentation des besoins du cœur en oxygène en augmentant la longueur des fibres du ventricule gauche et la pression en fin de diastole (précharge).

Le mécanisme qui intervient dans la réduction de la mortalité chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde n'a pas encore été entièrement élucidé.

Pharmacodynamique

Un effet bêtabloquant important (mesuré par le ralentissement de la fréquence cardiaque à l'effort) se produit dans l'heure qui suit l'administration de la dose orale, et sa durée est proportionnelle à la dose. Ainsi, on a observé une réduction de 50 % de l'effet maximal 3,3, 5,0 et 6,4 heures respectivement après l'administration orale de doses uniques de 20, 50 et 100 mg à des sujets normaux. Une réduction significative de la tension systolique à l'effort s'est produite 12 heures après l'administration répétée de doses orales de 100 mg, 2 f.p.j.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Après l'administration i.v. de tartrate de métoprolol, la demi-vie de la phase de distribution est de 12 minutes environ; le taux de récupération urinaire du médicament sous forme inchangée est d'environ 10 %. Une action bêtabloquante maximale a été observée chez des volontaires sains, environ 20 minutes après une perfusion de 10 minutes. Des doses de 5 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 et au même rythme pour les doses de 5 et de 15 mg et a disparu environ 5 et 8 heures plus tard. Pour obtenir un effet bêtabloquant maximal équivalent, le rapport entre les doses orales et i.v. doit être approximativement de 2,5 à 1.

Il existe un rapport linéaire entre le logarithme des taux plasmatiques et la réduction de la fréquence cardiaque à l'effort. Cependant, l'activité antihypertensive ne semble pas être liée aux taux plasmatiques. Vu les variations des taux plasmatiques à une dose donnée et l'absence de relation directe entre la dose et l'activité antihypertensive, la détermination de la posologie requiert un ajustement individuel de la dose.

Plusieurs études faites auprès de patients atteints d'un infarctus du myocarde ont mis en évidence une réduction de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique et du débit cardiaque après l'administration i.v. de tartrate de métoprolol suivie d'une administration orale. Le volume systolique, la tension artérielle diastolique et la pression artérielle pulmonaire diastolique sont demeurés inchangés.

Des études faites auprès de volontaires ont mis en évidence que les pics plasmatiques du métoprolol étaient moins élevés avec les comprimés SR qu'avec les comprimés ordinaires. Entre 4 et 6 heures après l'administration du médicament, les deux courbes de concentrations étaient semblables mais dans la période entre 8 et 24 heures, les concentrations étaient plus élevées avec les comprimés SR.

Pharmacocinétique

Le médicament est disponible sous sa forme racémique et démontre une pharmacocinétique stéréospécifique.

Absorption : Chez l'être humain, après l'administration orale d'un comprimé traditionnel, le métoprolol est rapidement et presque entièrement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Son absorption s'effectue uniformément le long du tube digestif. Cependant, les taux plasmatiques obtenus après une administration orale équivalent à environ 50 % des taux obtenus après une administration i.v., ce qui indique un métabolisme de premier passage d'environ 50 %.

Après une prise orale, les concentrations plasmatiques varient beaucoup d'un patient à l'autre, mais la reproductibilité intrapatient est bonne. Les concentrations plasmatiques maximales des présentations conventionnelles de métoprolol sont atteintes après 1,5 à 2 heures environ et celles des présentations à libération lente, après environ 4 à 5 heures. Après l'administration répétée de doses orales, le pourcentage de la disponibilité systémique du médicament est plus élevé qu'après l'administration d'une dose unique et il augmente aussi en fonction de la dose administrée. Une petite fraction seulement (12 % environ) se lie à l'albumine sérique humaine.

Distribution : Le métoprolol est distribué rapidement et de manière étendue dans le tissu extravasculaire, le volume de distribution moyen s'établissant entre 3,2 et 5,6 L/kg. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V_{ss}) chez les métaboliseurs rapides (4,84 L/kg) est près de 2 fois plus élevé que celui qu'on observe chez les métaboliseurs lents (2,83 L/kg). À des concentrations thérapeutiques, environ 12 % de l'ingrédient actif contenu dans les comprimés AG-Metoprolol-L se lie aux protéines sériques humaines. Le métoprolol traverse le placenta et passe dans le lait maternel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allaitement**).

Biotransformation/Métabolisme : Le métoprolol n'est pas un substrat d'importance de la glycoprotéine P mais il est métabolisé de façon importante par les enzymes hépatiques du cytochrome P450. Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous le contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme 2D6 (CYP2D6) du cytochrome polymorphe P450, ce qui explique la variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du métoprolol.

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

Métabolisme et proportionnalité à la dose : Le métoprolol fait l'objet d'un métabolisme présystémique saturable faisant en sorte que l'exposition n'augmente pas proportionnellement à la dose du médicament. Cependant, une pharmacocinétique proportionnelle à la dose est à prévoir avec les préparations à libération prolongée.

La prise d'aliments augmente d'environ 20 à 40 % la biodisponibilité d'une dose orale de métoprolol. Elle influe sur la pharmacocinétique du métoprolol, augmentant l'exposition au médicament (ASC) ainsi que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de ce dernier (voir **Interactions Médicamenteuses-Interactions médicament-aliment**).

Au cours d'une étude clinique portant sur la préparation de métoprolol à libération immédiate, la C_{max} et l'ASC étaient augmentées d'environ 32 et 38 %, respectivement, lorsque le médicament était administré après un déjeuner standard plutôt qu'à jeun. C'est de cette étude qu'est issue la recommandation d'administrer le métoprolol avec un repas ou immédiatement après, afin de réduire au minimum les variations intra-individuelles.

Excrétion : L'élimination se fait surtout par biotransformation hépatique et la demi-vie plasmatique est de 3,5 heures en moyenne (entre 1 [métaboliseurs rapides] et 9 heures [métaboliseurs lents]). Le taux de la clairance totale d'une dose i.v. est d'environ 1 L/min et

le taux de fixation aux protéines, d'environ 10 %. Moins de 5 % de la dose de métoprolol se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. Le reste est excrété par les reins sous forme de métabolites qui ne semblent pas avoir une importance clinique. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de métoprolol, la clairance médiane s'est établie à 31, 168 et 367 L/h chez les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs ultrarapides, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

On observe chez les personnes âgées des concentrations plasmatiques plus élevées de métoprolol (ASC jusqu'à 28 % plus élevée chez les patients âgés comparativement à des volontaires jeunes en bonne santé). Cela s'explique, d'une part, par l'excrétion réduite du métoprolol et du métabolite alpha-hydroxy-métoprolol et, d'autre part, par une diminution du débit sanguin hépatique due à des changements physiologiques attribuables à l'âge. De plus, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) était significativement plus long dans la population âgée. Par conséquent, on recommande d'amorcer le traitement à l'aide de doses moins élevées et d'exercer une surveillance de l'innocuité auprès des patients âgés.

Race : Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous le contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme 2D6 (CYP2D6) du cytochrome polymorphe P450. En effet, il existe des différences importantes quant à la prévalence des métaboliseurs lents en fonction de l'origine ethnique. Environ 7 % des personnes de race blanche et moins de 1 % des Orientaux présentent ce phénotype de métaboliseurs lents. Les métaboliseurs lents présentent des concentrations plasmatiques de métoprolol 5 fois plus élevées que les métaboliseurs rapides chez qui l'activité enzymatique du CYP2D6 est normale.

Insuffisance hépatique : Étant donné que l'élimination du médicament s'effectue principalement par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique influe sur la pharmacocinétique du métoprolol. La demi-vie d'élimination du métoprolol est considérablement prolongée (jusqu'à 7,2 h, selon la gravité) chez les insuffisants hépatiques. Par conséquent, on recommande d'ajuster la dose et d'exercer une surveillance de l'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, c'est-à-dire leur administrer des doses initiale et d'entretien moins élevées et surveiller régulièrement leur fonction hépatique, étant donné qu'ils sont plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du métoprolol chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ne diffère pas dans une mesure cliniquement significative de celle des sujets normaux. Toutefois, on constate l'accumulation d'un des métabolites les moins actifs du métoprolol chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe en deçà de 5 mL/min. Cependant, comme cette accumulation n'influence pas significativement l'effet bêtabloquant, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de métoprolol en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'administration d'un bêtabloquant à des patients atteints d'insuffisance rénale grave commande la prudence, et il est recommandé d'exercer une surveillance de l'innocuité chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés AG-Metoprolol-L doivent être gardés 15°-30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés AG-Metoprolol-L (tartrate de métoprolol)

	Comprimés à 25 mg	Comprimés à 50 mg	Comprimés à 100 mg
Description	Comprimés blancs à enrobage pelliculé, biconvexes, en forme de caplet, marqué de l'inscription « ML » et « 25 » avec rainure au centre sur un côté et marqué de l'inscription « JP » sur l'autre côté.	Comprimés roses à enrobage pelliculé, biconvexes, en forme de caplet, marqué de l'inscription « ML » et « 50 » avec rainure au centre sur un côté et marqué de l'inscription « JP » sur l'autre côté.	Comprimés bleus pâles à enrobage pelliculé, biconvexes, en forme de caplet, marqué de l'inscription « ML » et « 100 » avec rainure au centre sur un côté et marqué de l'inscription « JP » sur l'autre côté.
Couleur	Blanc	Rose	Bleu
Quantité de tartrate de métoprolol	25mg	50mg	100mg
Ingrédients non médicinaux	Cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone, stéarate de magnésium Les comprimés de 25 mg contiennent également: Opadry 03F580000 White HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol / polyéthylène glycol, talc). Les comprimés de 50 mg contiennent également: Opadry 03F540232 Pink (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C Red #40, D&C Yellow #10, D&C Red #30). Les comprimés de 100 mg contiennent également: Opadry 03F505098 Blue (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C Blue #2, FD&C Blue #1).		
Format	Bouteilles de 100 ou 500 comprimés	Bouteilles de 100 ou 500 ou 1000 comprimés	Bouteilles de 100 ou 500 ou 1000 comprimés
Stabilité et recommandations d'entreposage	Conservez entre 15°-30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.		

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

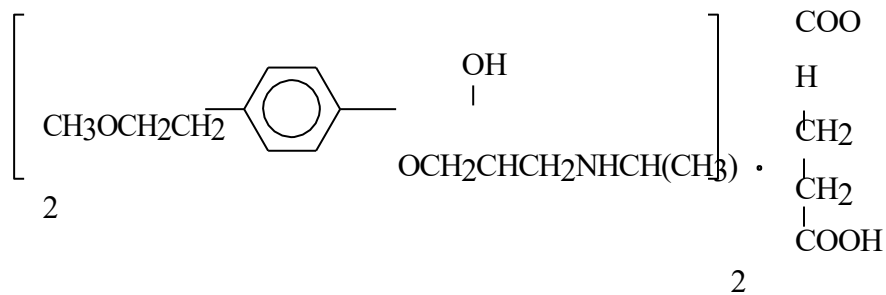
Substance pharmaceutique

Nom propre : Tartrate de métoprolol

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

Formule moléculaire et Poids moléculaire : $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$; 684,83 g/mol

Formule développée :



Description : Poudre cristalline incolore, inodore et amère

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

pH : 6,7 (solution aqueuse à 2 %)

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

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 29 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 d'AG-Metoprolol-L comprimés à 100 mg ou de LOPRESOR® (commercialisé par Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), comprimés à 100 mg. Les résultats portant sur les données évaluées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Metoprolol-L (1 comprimé à 100 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test *	Référence +	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (ng·h/mL)	687.12 769.8 (57.81)	646.26 720.98 (56.98)	106.30	102.20-110.60
AUC ₁ (ng.h/mL)	692.10 774.79 (57.67)	651.10 726.05 (56.86)	106.30	102.20-110.50
C _{max} (ng/mL)	119.66 128.33 (40.12)	115.74 122.41 (34.67)	103.40	97.50-109.60
T _{max} § (h)	1.50 (0.75-3.00)	2.00 (0.75 – 3.00)		
T _{1/2} (h) €	3.71 (21.50)	3.77 (21.93)		

* AG-Metoprolol-L (tartrate de métoprolol) en comprimé dosé à 100 mg (Fabriqué par Angita Pharma Inc.).

+ Lopresor® (tartrate de métoprolol) en comprimé dosé à 100 mg (Fabriqué par Novartis Pharmaceuticals Canada Inc).
Acheté au Canada.

§ Tmax est exprimé comme la médiane (étendue) seulement

€ T_{1/2} est exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets sur le système 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. Ces réductions étaient proportionnelles à la dose. La DE50 nécessaire pour inhiber la réponse chronotrope à la stimulation nerveuse était environ 7 fois moins forte que celle requise pour inhiber la stimulation par l'isoprotérénol. Le métoprolol a fait baisser la fréquence cardiaque chez le chien conscient, au repos et à l'effort. À l'exception d'une prolongation de l'intervalle PR, le tracé de l'ECG n'a pas changé.

Chez le chat anesthésié, des doses i.v. allant jusqu'à 2 mg/kg n'ont pas influencé de manière significative la réponse vasomotrice à l'épinéphrine administrée par voie intraveineuse.

Chez le chat anesthésié, le métoprolol administré par voie intraveineuse a entravé la réponse vasodilatatrice du membre postérieur à l'injection intra-artérielle d'isoprotérénol. Le métoprolol avait été administré à des doses nettement supérieures (DE50 de 5 mg/kg) à celles requises pour inhiber l'augmentation de la réponse chronotrope (DE50 de 0,4 mg/kg) ou l'augmentation de la force de contraction (DE50 de 0,2 mg/kg).

Chez 5 volontaires sains, des doses intraveineuses de 10 mg de métoprolol ont réduit de 13 % la tachycardie provoquée par l'effort et de 13 % la tension artérielle systolique mesurée durant l'effort. La baisse de la tension artérielle moyenne après l'administration d'épinéphrine a été annulée par le métoprolol, tandis que la hausse de la tension artérielle systolique a été réduite de 50 %. Dans l'avant-bras, la résistance vasculaire est demeurée la même après l'administration de métoprolol.

Chez des volontaires sains, l'administration i.v. de 0,15 mg/kg de métoprolol a réduit le débit cardiaque de manière significative : de 1,3 L/min au repos et de 3,6 L/min à l'effort. En moyenne, les réductions de la fréquence cardiaque étaient de 9 et de 16 battements/min au repos et à l'effort respectivement. La pression auriculaire droite était significativement accrue 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 appréciables dans les différences artério-veineuses en oxygène : 6 et 20 mL/L au repos et à l'effort respectivement.

Des études portant sur des chats traités par de la réserpine ont indiqué que le métoprolol n'exerçait aucune activité stimulatrice (intrinsèque). Administré à des doses cumulatives allant jusqu'à 0,85 mg/kg, le médicament n'a pas influencé de manière significative la fréquence ou la force de contraction cardiaques.

L'administration d'une dose unique de 40 mg de métoprolol à 17 patients angineux, 90 minutes avant l'épreuve à l'effort, a produit une augmentation du travail total : de 5994 à 8462 kpm, soit une hausse de 40 %. Le début de la douleur et la manifestation de la dépression de l'onde ST ont également mis plus de temps à se manifester : de 11,8 à 16,9 minutes et de 9,9 à 13,9 minutes respectivement.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les effets de doses uniques de 100 mg de métoprolol administrées par voie orale, sur la résistance spécifique des voies aériennes (R_{Va}) ont été évalués chez 6 volontaires sains et chez 12 patients atteints d'asthme bronchique. Aucun bronchodilatateur n'avait été utilisé. Le métoprolol n'a pas eu d'effet significatif sur la R_{Va} chez les sujets normaux tandis que chez les sujets asthmatiques, l'augmentation de la R_{Va} a été significative. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'administration de 80 mg de propanolol.

Dans une étude contrôlée, 17 patients atteints d'asthme bronchique ont reçu conjointement un bronchodilatateur (terbutaline) et 50 ou 100 mg de métoprolol, 2 f.p.j. Les valeurs du VEMS ont baissé uniquement dans le groupe de patients recevant la dose la plus forte, ce qui indique un certain effet bloquant sur les 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 de papule œdémateuse chez le cochon d'Inde. Chez le chat anesthésié, les effets cardiostimulateurs de l'ouabaïne, du glucagon et de la théophylline ne se sont pas fait sentir aux doses de 2 à 3 mg/kg. On a également observé que les mêmes doses de métoprolol administrées à des chats n'avaient aucun effet anticholinergique ou antihistaminique, n'exerçaient aucun blocage ganglionnaire et ne possédaient aucune propriété inhibitrice des récepteurs α .

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

Le métoprolol agit sur les effets métaboliques provoqués par l'isoprotérénol en inhibant la libération accrue de glycérol, d'insuline et d'acides gras libres.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	Solutions	DL50 (mg/kg)
Souris	mâle	i.v.	1 %	69,4 ± 5,1
Souris	femelle	i.v.	1 %	79,9 ± 4,5
Souris	mâle	orale	23 %	2460 ± 210
Souris	femelle	orale	25 %	2300 ± 200
Rat	mâle	i.v.	5 %	71,9 ± 4,1
Rat	femelle	i.v.	5 %	74,3 ± 4,4
Rat	mâle	orale	50 %	4670 ± 1210
Rat	femelle	orale	50 %	3470 ± 580

Les symptômes de toxicité chez le rat ont été les suivants : sédation, ataxie, érection des poils, irritation, spasmes et larmoiement. Les rats étaient inconscients avant la mort, 5 à 10 minutes après l'injection intraveineuse du médicament et 6 à 20 heures après l'administration orale.

Chez la souris, les symptômes les plus marqués étaient les suivants : sédation, hypersensibilité, irritation, spasmes et ptoses. On a observé des convulsions avant la mort, 5 minutes après l'injection intraveineuse du médicament. Chez les animaux qui ont survécu, aucun symptôme de toxicité n'a été décelé 24 heures après l'administration du médicament.

Toxicité à long terme (subaiguë)

Espèces	Nbre de groupes	Nbre par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rats Sprague-Dawley	4	10 M 10 F	Solution saline, 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 femelles recevant les doses élevées.
Chiens Beagle	1	1 M 1 F	40 mg/kg pendant 3 jours; augmentation par paliers de 20 mg/kg/jour jusqu'à 140 mg/kg/jour pendant 6 jours, puis jusqu'à 160 mg/kg/jour.	orale	3 sem.	Trouble de l'équilibre, augmentation du tonus musculaire abdominal, 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	Trouble de l'équilibre, vomissement, prostration, dyspnée, perte de connaissance, mort.
		2 F	20 mg/kg, 2 f.p.j., augmentée tous les 5 jours de 20 mg/kg, 2 f.p.j., jusqu'à 120 mg/kg, 2 f.p.j.	orale	4 sem.	Vomissements, augmentation de la salivation, tremblements, ataxie. Une chienne est morte à la dose la plus élevée.
Chiens Beagle	4	1 M 1 F	0, 5, 20 et 40 mg/kg/jour	orale	4 sem.	Aucun.
Chiens Beagle	3	1 M 1 F	Solution saline, 0,5 et 5 mg/kg/jour.	i.v.	2 sem.	Prolongation de l'intervalle PR à l'ECG.
Chiens Beagle	2	1 M 1 F	Solution saline, 5 mg/kg/jour	i.v.	2 sem.	Prolongation de l'intervalle PR à l'ECG.

Toxicité à long terme (Chronique)

Espèces	Nbre de groupes	Nbre par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Durée	Effets toxiques
Rats Sprague-Dawley	4	15 M 15 F	Solution saline, 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	2 M 2 F	0, 5, 20, 40 mg/kg, 2 f.p.j.	orale	6 mois	Bradycardie, prolongement des intervalles PR et QT à l'ECG.
	Trois actifs	3 M 3 F	Après 7 semaines, la dose élevée est portée à 50 mg/kg, 2 f.p.j. Après 3 mois, la dose intermédiaire est portée à 30 mg/kg, 2 f.p.j., et la dose élevée est portée à 80 mg/kg, 2 f.p.j.			
Chiens Beagle	Un témoin	6 M 6 F	0, 10, 60 mg/kg/jour. Les chiens recevant 120 mg/kg le 1 ^{er} jour passent à 60 mg/kg du 3 ^e au 8 ^e jour; à 90 mg/kg/jour du 9 ^e au 22 ^e jour et à 105 mg/kg/jour le reste du temps.	orale	1 an	2 chiens recevant la dose élevée sont morts le 1 ^{er} jour. Aucun effet parmi les autres animaux.
	Trois actifs	6 M 6 F				

Tératologie et études sur la reproduction

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

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

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

Rat (souche CD Charles River) : Des doses de 50 et 500 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 10 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 les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation, et jusqu'à 21 jours après la mise bas (analyse intérimaire : animaux sacrifiés au 13^e jour de la gestation). Les seuls résultats significatifs de cette étude ont été une légère baisse de la croissance intra-utérine chez les rates recevant 50 et 500 mg/kg/jour et une plus grande incidence de mortinatalité dans le groupe recevant la dose élevée.

Études de carcinogénicité

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

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

RÉFÉRENCES

1. Ablad B, Borg Ko, Carlsson E, Ek L, Johnsson G, Malmfors T, And 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, And 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, And Johnsson G. Effects of single doses of alprenolol and two cardio-selective b-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, And 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, And Nyberg J-A. Toxicological studies on metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 (suppl V): 96-103
6. Borer Js, Comerford Mb, And Sowton E. Assessment of metoprolol, a cardioselective b-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, And Shanks Rg. Effect of very early intervention with metoprolol on myocardial infarct size. *Br Heart J* 1983; 49: 229-233
9. Comerford Mb, And Besterman Emm. An eighteen months' study of the clinical response to metoprolol, a selective b1-receptor blocking agent, in patients with anginal pectoris. *Postgrad Med J* 1976; 52 (610): 481-486
10. Ekelund L-G, Johnsson G, Melcher A, And 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, And Braunwald E. α -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 b-adrenergic blockade in acute myocardial ischaemia. IN: Oliver MF, Julian DG, and Donald KW (eds). *Effect of acute ischaemia on myocardial function*. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 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, editors. 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, And 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, Ariniago R, Herlitz J, Et Al. Limitation of infarct size in man by the b1-blocker metoprolol. *Circulation* 1979; 59 and 60 (Suppl II): 164 (Abstr.)
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 (Oct. 17); 823-827
18. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, And 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, And Sölvell L. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic b1-receptor antagonist metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36 (suppl V): 31-44
22. Johnsson G, Svedmyr N, And 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, And 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, And 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, And 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, And 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, And Swedberg K. Hemodynamic effects of the cardioselective b-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, Erhardt L, And 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, And 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. Regårdh 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 C-G, And Johnsson G. Clinical pharmacokinetics of metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 557-569.
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, And 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, And 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 b 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, And 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, editor. 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, Mcgonigle R, Bowles J, O'neal H, Bennet-Jones Dn, Halford L, And 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, And 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. JAMP-Metoprolol-L (metoprolol tartrate), No de contrôle # 247050, JAMP Pharma Corporation., Date de Révision 25 janvier 2021.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrAG-Metoprolol-L

(comprimés de tartrate de métoprolol USP)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de AG-Metoprolol-L pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de AG-Metoprolol-L. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les renseignements qui suivent s'appliquent aux comprimés AG-Metoprolol-L.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AG-Metoprolol-L est employé seul ou en association avec un autre médicament dans les cas ci-dessous :

- traitement de l'hypertension (haute pression)
- traitement de l'angine de poitrine (douleur à la poitrine déclenchée par l'effort)
- protection du cœur à la suite d'une crise cardiaque (infarctus du myocarde)

Les effets de ce médicament :

AG-Metoprolol-L est un bêtabloquant. Il contribue à maîtriser l'hypertension et d'autres troubles cardiaques connexes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'employez pas AG-Metoprolol-L si vous :

- êtes allergique au métoprolol, à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'AG-Metoprolol-L ou à un autre bêtabloquant
- êtes essoufflé, avez de la difficulté à respirer en position couchée ou avez les pieds ou les jambes enflés (signes de problèmes cardiaques)
- avez des battements de cœur lents ou irréguliers
- ressentez une douleur à la poitrine soudaine et oppressive (signe de crise cardiaque)
- avez une très mauvaise circulation sanguine dans les membres (par exemple, mains ou pieds très froids ou pâles, ou douleur musculaire aux jambes lorsque vous marchez)
- avez une tension artérielle basse
- présentez une tumeur non traitée du tissu médullaire des glandes surrénales (phéochromocytome)
- souffrez d'asthme ou avez des antécédents de difficultés respiratoires accompagnées d'une respiration sifflante ou de toux
- avez de graves problèmes de peau
- présentez une chute importante de tension artérielle, des étourdissements, des battements de cœur accélérés, une

respiration rapide et superficielle ainsi qu'une peau moite et froide (signes d'un trouble cardiaque appelé *choc cardiogénique*).

L'ingrédient médicinal :

tartrate de métoprolol.

Les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux des comprimés AG-Metoprolol-L sont les suivants :

Cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone, stéarate de magnésium

Comprimés à 25 mg : Opadry 03F580000 blanc (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol / polyéthylène glycol, talc).

Comprimés à 50 mg : Opadry 03F540232 rose (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C rouge #40, D&C jaune #10, D&C rouge #30).

Comprimés à 100 mg : Opadry 03F505098 bleu (HPMC 2910/Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, talc, FD&C bleu #2, FD&C bleu #1), FD&C bleu #2, FD&C bleu #1).

La présentation :

Comprimés AG-Metoprolol-L à 25mg, 50 mg et à 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'employer AG-Metoprolol-L, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez une maladie du cœur, du foie ou des reins;
- votre taux sanguin de sucre est élevé ou bas (diabète);
- vous risquez de présenter de graves réactions allergiques;
- vous souffrez de douleurs à la poitrine lorsque vous êtes au repos;
- vous avez une mauvaise circulation sanguine dans les membres (par exemple, mains ou pieds très froids ou pâles, ou douleur musculaire aux jambes lorsque vous marchez);
- vous présentez une tumeur non traitée du tissu médullaire des glandes surrénales (phéochromocytome) pour laquelle vous auriez besoin d'un traitement en plus d'AG-Metoprolol-L;
- vous présentez une allergie ou une intolérance au lactose (cette mise en garde s'applique seulement à AG-Metoprolol-L);
- votre glande thyroïde est hyperactive;
- vous êtes atteint d'une maladie respiratoire telle que l'asthme, ou s'il vous arrive d'être essoufflé ou d'avoir une respiration sifflante;

- vous êtes atteint d'un syndrome oculo-muco-cutané grave se manifestant par une conjonctivite grave (yeux rouges, irrités et larmoyants), une éruption cutanée et une infection de l'oreille;
- vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir. On ne doit pas prendre AG-Metoprolol-L durant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous des risques liés à l'emploi d'AG-Metoprolol-L durant la grossesse;
- vous allaitez. Si votre médecin décide que vous devez continuer de prendre AG-Metoprolol-L, vous devrez cesser d'allaiter, car AG-Metoprolol-L passe dans le lait maternel;
- vous avez moins de 18 ans.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, dites au professionnel anesthésiste que vous prenez AG-Metoprolol-L.

Conduite automobile et utilisation de machines : Si vous ressentez des étourdissements, de la fatigue ou une vision brouillée durant votre traitement par AG-Metoprolol-L, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machinerie et n'exécutez pas de tâches exigeant de la vigilance avant que votre réponse à AG-Metoprolol-L n'ait été établie. La prise d'alcool peut également entraîner de la fatigue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments récemment, y compris des produits à base d'herbes médicinales et des médicaments en vente libre, informez-en votre médecin ou votre pharmacien. Certains autres médicaments peuvent interagir avec AG-Metoprolol-L:

- d'autres médicaments employés pour traiter l'hypertension;
- médicaments employés pour traiter la douleur à la poitrine (angine de poitrine) (p. ex., nitroglycérine);
- médicaments employés pour traiter un pouls irrégulier (p. ex., amiodarone, propafénone, quinidine, disopyramide, tocaïnide, procaïnamide, ajmaline, amiodarone, flécaïnide, glucosides digitaliques tels la digoxine, lidocaïne);
- anesthésiques, médicaments utilisés au cours d'interventions chirurgicales;
- adrénaline ou substances semblables (sympathomimétiques), contenues dans certaines gouttes pour les yeux ou le nez, et dans certains médicaments contre la toux ou remèdes contre le rhume (p. ex. noradrénaline, isoprénaline, éphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine et dérivés de la xanthine);
- insuline ou médicaments utilisés pour abaisser les taux élevés de sucre dans le sang (le diabète);
- certains médicaments employés pour soulager la douleur ou l'inflammation (anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que les inhibiteurs de la COX-2);
- certains antibiotiques (p. ex., rifampine);
- certains antiviraux (p. ex., ritonavir);
- certains antihistaminiques utilisés dans le traitement de la fièvre des foins (p. ex., diphénhydramine);
- médicaments utilisés dans le traitement du paludisme (malaria) (p. ex., hydroxychloroquine ou quinine);
- certains antipsychotiques (p. ex., thioridazine, chlorpromazine,

- fluphénazine, halopéridol);
- certains antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, sertraline, clomipramine, désipramine ou bupropion);
- inhibiteurs de la MAO et inhibiteurs des neurones adrénergiques (p. ex., réserpine ou guanéthidine);
- certains antifongiques (p. ex., terbinafine);
- alcaloïdes de l'ergot de seigle, utilisés dans la prévention et le traitement des migraines;
- dipyridamole, utilisé pour réduire le risque de caillots sanguins;
- alcool;
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques ;
- aldesleukine, un médicament utilisé pour traiter le cancer du rein, ou d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la tension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Suivez toujours les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la posologie recommandée.

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés AG-Metoprolol-L vous devrez prendre, en fonction de vos besoins.

Haute tension artérielle: la dose d'entretien habituelle varie de 100 à 200 mg par jour.

Angine: la dose d'entretien habituelle est de 200 mg par jour.

Protection du cœur après une crise cardiaque: la dose d'entretien habituelle est de 100 mg, 2 fois par jour.

En général, la posologie quotidienne se situe dans la plage suivante : de 100 à 200 mg par jour, soit 1 fois par jour (le matin), soit en 2 prises fractionnées (une le matin et une autre le soir).

Selon votre réponse au traitement, votre médecin pourrait vous suggérer une dose plus forte ou plus faible.

Les comprimés AG-Metoprolol-L doivent être avalés entiers, sans être croqués, de préférence avec ou immédiatement après un repas.

Ne modifiez pas la dose de votre médicament et ne cessez pas le traitement sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Si vous cessez soudainement de prendre AG-Metoprolol-L, votre état pourrait s'aggraver. Votre médecin pourrait décider de réduire votre dose graduellement avant de mettre fin au traitement complètement.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Un surdosage d'AG-Metoprolol-L pourrait notamment causer les effets suivants : battements cardiaques anormalement lents ou irréguliers, tension artérielle très basse, essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds, perte de conscience, coloration bleutée des lèvres, de la langue ou de la peau, crises d'épilepsie, nausées et vomissements, douleur à la poitrine soudaine et oppressive, et mort.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose d'AG-Metoprolol-L, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée, et poursuivez le calendrier de doses régulier. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, AG-Metoprolol-L peut causer des effets secondaires. Ces derniers peuvent être bénins et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Voici une liste de certains effets secondaires possibles : sommeil perturbé et fatigue, surtout associée à l'activité; maux de tête; sécheresse de la bouche, nausées et vomissements, diarrhée ou constipation; douleur abdominale, engourdissement, sensation de picotement dans les membres (signes de paresthésie); transpiration; perte des cheveux ou des poils; prise de poids et douleur au bas du dos.

Dépendamment de vos antécédents médicaux, votre médecin devrait vous faire passer des analyses sanguines tant et aussi longtemps que vous prendrez AG-Metoprolol-L.

Ces analyses peuvent servir à évaluer :

- la glycémie (taux de sucre dans le sang);
- le fonctionnement du cœur, du foie, des reins et de la thyroïde;
- la manière dont AG-Metoprolol-L influe sur les autres médicaments que vous prenez.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Basse tension artérielle : sensation de tête légère ou évanouissement, surtout lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout		√	
	Douleur à la poitrine		√	
	Broncho-spasme : difficulté à respirer accompagnée d'une respiration sifflante ou d'une toux		√	
	Insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes et fatigue, surtout associée à l'activité			√
Peu fréquent	Œdème : Enflure des chevilles	√		
	Battements cardiaques irréguliers ou lents (palpitations)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-
Apparition ou aggravation du psoriasis : Éruptions cutanées (démangeaisons, plaques de peau épaissie de couleur rouge/argent)	√		
Réaction de type allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, de la gorge et des lèvres, difficulté à avaler ou à respirer			√
Problèmes de foie : coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Sexualité : Courbure anormale du pénis	√		
Changement du désir sexuel	√		
Changement de la capacité d'avoir ou de maintenir une érection	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
Dépression : tristesse, perte d'intérêt pour les activités habituelles, modification des habitudes de sommeil et des habitudes alimentaires		√	
Modification de la personnalité et confusion mentale.		√	
Troubles de la vue : vue brouillée, yeux secs ou irrités	√		
Troubles de l'ouïe : bruits, acuité réduite ou perte d'audition	√		
Paresthésie : Mains ou pieds plus froids que d'habitude	√		
Gangrène : orteils ou doigts froids au toucher, colorés et douloureux			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-
	Problèmes de reins : changement de la fréquence d'évacuation de l'urine, enflure des membres, fatigue, éruption cutanée, démangeaisons, nausées, vomissements	√		
	Haute tension artérielle : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements		√	
	Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe, qui peut être chaud(e) au toucher; possibilité d'apparition subite d'une douleur à la poitrine, d'une difficulté à respirer et de palpitations cardiaques			√
	Diminution du nombre de plaquettes : formation d'ecchymoses, saignement, fatigue et faiblesse		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-
	Fibrose rétropéritonéale : douleur au bas du dos, insuffisance rénale (production faible ou nulle d'urine), haute tension artérielle, caillots sanguins dans les jambes (voir Caillots sanguins ci-dessus)			√
	Arthrite : articulations raides et douloureuses		√	
	Syndrome oculo-mucocutané : yeux rouges, irrités et larmoyants, éruption cutanée et infection de l'oreille			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'AG-Metoprolol-L, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés AG-Metoprolol-L 15°-30°C, protéger de la lumière et de l'humidité.

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

Ce médicament vous a été prescrit pour traiter le problème médical dont vous souffrez et est réservé à votre usage personnel. Ne le donnez à personne.

N'employez pas de médicaments périmés. Jetez-les en toute sécurité, hors de la portée des enfants, ou apportez-les à votre pharmacien, qui se chargera de les jeter pour vous.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'AG-Metoprolol-L, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.angitapharma.ca), ou en téléphonant le 450-449-9272.

Le présent feuillet a été préparé par :
 Angita Pharma Inc.
 1310 rue Nobel
 Boucherville, Québec
 J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 10 août 2022