MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

[Pr]**LOPRESOR SR**[MD]

(tartrate de métoprolol)

Comprimés à libération lente, 100 mg et 200 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec)
H9S 1A9
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :
21 juin 1977
Date de révision :
14 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256174

LOPRESOR SR est une marque déposée.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Non applicable

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE La monographie 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 8

4.5 Dose omise 9

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 10

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 11

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Femmes enceintes 17

7.1.2 Femmes qui allaitent 17

7.1.3 Enfants 17

7.1.4 Personnes âgées 17

8 EFFETS INDÉSIRABLES 18

8.1 Aperçu des effets indésirables 18

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 19

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives 20

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 20

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.1 Interactions médicamenteuses graves 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 27
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 28
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 28
10.1 Mode d'action 28
10.2 Pharmacodynamie 28
10.3 Pharmacocinétique 30
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 33
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 34
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 34
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hypertension

LOPRESOR SR[MD] (tartrate de métoprolol) 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 de LOPRESOR SR 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 de LOPRESOR SR avec d'autres antihypertenseurs sont limitées et aucun signe d'incompatibilité n'a été mis en évidence.

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

Angine de poitrine

LOPRESOR SR est indiqué dans le traitement prolongé de l'angine de poitrine consécutive à une cardiopathie ischémique.

Infarctus du myocarde

LOPRESOR SR 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 instaurer un traitement oral 3 à 10 jours après la phase aiguë chez les patients dont l'infarctus a été confirmé (voir 4 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 LOPRESOR SR ne présentait aucun avantage pour les patients dont l'infarctus du myocarde n'avait pas été confirmé.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucunes données; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre LOPRESOR SR aux personnes âgées. Une diminution marquée de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut entraîner un approvisionnement sanguin inadéquat des organes vitaux.

2 CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant ou encore à d'autres bêtabloquants (la sensibilité croisée entre bêtabloquants peut se produire). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

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

- 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 en l'absence d'un traitement alphabloquant

Infarctus du myocarde - Autres contre-indications

LOPRESOR SR 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Dans le cas des teneurs de 50 mg et de 100 mg à libération immédiate, seuls les comprimés génériques de tartrate de métoprolol sont offerts sur le marché.

Comprimés LOPRESOR SR à libération lente

- Toujours administrer les comprimés ordinaires de tartrate de métoprolol en début de traitement et durant l'établissement de la dose individuelle. La présentation à libération lente (SR) est préférable durant le traitement d'entretien en raison de sa prise uniquotidienne commode. Les comprimés LOPRESOR SR se prennent le matin et sont à avaler entiers.
- LOPRESOR SR à 100 mg est destiné au traitement d'entretien des patients dont l'état exige la prise de 100 mg de tartrate de métoprolol par jour.
- LOPRESOR SR à 200 mg est destiné au traitement d'entretien des patients dont l'état exige la prise de 200 mg de tartrate de métoprolol par jour.

Résidu du comprimé dans les fèces : après la libération de la substance active à partir du noyau insoluble du comprimé LOPRESOR SR, le résidu du comprimé est éliminé sous forme ramollie et on peut le retrouver dans les fèces.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Le 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 1 INDICATIONS).

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

Traitement initial par le tartrate de métoprolol : 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 le tartrate de métoprolol 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 le tartrate de métoprolol et les aliments, on recommande d'administrer le médicament avec un repas ou immédiatement après (voir 9 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - PHARMACOCINÉTIQUE, 10 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT).

Les comprimés de LOPRESOR SR doivent être pris une fois par jour le matin.

Angine de poitrine

La dose recommandée de tartrate de métoprolol varie entre 100 et 400 mg par jour, en doses fractionnées. Amorcer le traitement avec 50 mg, 2 f.p.j. pendant la 1re 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.

Les comprimés LOPRESOR SR doivent être pris une fois par jour le matin.

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

(*) 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

LORPESOR SR n'est pas destiné au traitement précoce.

Durant la phase précoce d'un infarctus du myocarde confirmé ou soupçonné, on peut amorcer le traitement par le tartrate de métoprolol dès que possible après l'arrivée du patient à l'hôpital. Le traitement 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 tartrate de métoprolol chacune, à environ 2 minutes d'intervalle. Durant l'administration intraveineuse du tartrate de métoprolol, 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 de tartrate de métoprolol 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** ci-dessous).

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 le tartrate de métoprolol (voir 7 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 de tartrate de métoprolol 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 le tartrate de métoprolol 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 du tartrate de métoprolol chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Les concentrations sanguines de tartrate de métoprolol sont susceptibles d'augmenter considérablement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Par conséquent, il faut amorcer le traitement par le tartrate de métoprolol 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Patients gériatriques (> 65 ans)

Le tartrate de métoprolol 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.4 Administration

Pour usage oral.

Les comprimés LOPRESOR SR doivent être avalés entiers, sans être croqués, de préférence avec ou immédiatement après un repas. Les comprimés LOPRESOR SR doivent être pris le matin.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose de comprimés LOPRESOR SR, celle-ci doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. Toutefois, s'il est l'heure de prendre la dose suivante, il faut sauter la dose oubliée. Le patient ne doit pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les signes les plus 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 le tartrate de métoprolol, hospitaliser le patient et le surveiller de près. On recommande également de provoquer des vomissements ou de faire un lavage gastrique pour éliminer 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 7 MISES EN GARDE ET 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 bêta$_2$-agoniste.

3. Hypoglycémie : glucose par voie i.v.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération lente, 100 mg et 200 mg	Cire de carnauba, composés de cellulose, composés d'huile de ricin, dioxyde de titane, oxyde de fer, polysorbate de phosphates, stéarate de magnésium, talc.

Dans le cas des teneurs de 50 mg et de 100 mg à libération immédiate, seuls les comprimés génériques de tartrate de métoprolol sont offerts sur le marché.

Tableau 2 – Description et entreposage pour les comprimés LOPRESOR SR (tartrate de métoprolol)

	Comprimés SR à 100 mg	Comprimés SR à 200 mg
Description	Comprimés ronds, à enrobage pelliculé	
Couleur	brun orangé	jaune pâle
Empreinte sur un côté	KR 100	CDC
Empreinte sur l'autre côté	GEIGY	GEIGY
Quantité de tartrate de métoprolol	100 mg	200 mg
Ingrédients non médicinaux	Cire de carnauba, composés de cellulose, composés d'huile de ricin, dioxyde de titane, oxyde de fer, polysorbate de phosphates, stéarate de magnésium, talc.	
Format	Flacons de 100 ou 250 comprimés	

Stabilité et recommandations d'entreposage	Protéger de la chaleur (conserver entre 2 et 30 OC), de la lumière et de l'humidité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Interruption soudaine du traitement

Il faut avertir les patients angineux ou hypertendus de ne pas interrompre brusquement leur traitement par le tartrate de métoprolol. On a signalé, chez ces patients, des cas d'exacerbation grave de l'angine, des cas d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires quand le traitement par les bêtabloquants était brusquement interrompu. 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 de tartrate de métoprolol 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 le tartrate de métoprolol 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 le tartrate de métoprolol, même si le médicament sert à soigner l'hypertension.

Cardiovasculaire

Appareil cardiovasculaire : Faire preuve de grande prudence lors de l'administration de tartrate de métoprolol 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 9 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 le tartrate de métoprolol ou y mettre fin.

Bradycardie sinusale grave **:** Une bradycardie sinusale grave peut se manifester durant l'administration du tartrate de métoprolol en raison de l'activité vagale non entravée par l'inhibition des récepteurs bêta$_1$-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 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS-Cardiovasculaire). Une grande prudence s'impose lorsqu'on administre le tartrate de métoprolol 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ci-dessus.

Bradycardie sinusale grave : Le tartrate de métoprolol peut entraîner une bradycardie sinusale grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire). 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 du tartrate de métoprolol 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 du tartrate de métoprolol 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 le

tartrate de métoprolol, sur la conduction A-V, il faut faire preuve de prudence quand on administre ces produits à des patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 1er degré.

Hypotension : En présence d'hypotension (tension artérielle systolique ≤ 90 mmHg), interrompre le traitement par le tartrate de métoprolol 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 contrepulsion 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).

Conduite automobile et manœuvre de machines

Des étourdissements, de la fatigue ou une altération de la vue peuvent survenir au cours du traitement par le tartrate de métoprolol (voir 8 EFFETS 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 au tartrate de métoprolol n'ait été établie.

Endocrinien/métabolisme

***Thyréotoxicose* :** Malgré le fait que le métoprolol s'est avéré efficace dans le traitement symptomatique (traitement adjuvant) de la thyréotoxicose, les effets délétères possibles d'un traitement prolongé n'ont pas encore été évalués. L'inhibition des récepteurs bêta 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 le tartrate de métoprolol avec prudence aux patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée et aux patients diabétiques qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiants par voie orale. Les inhibiteurs bêta-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 insulinodépendant ou non insulinodépendant, 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'hypoglycémiant oral. Les patients diabétiques traités par le tartrate de métoprolol 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 alphabloquant en concomitance. Le traitement par l'alphabloquant doit être mis en route avant d'amorcer le traitement par le bêtabloquant.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'élimination du tartrate de métoprolol s'effectue principalement par métabolisme hépatique (voir 10 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 le tartrate de métoprolol 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 10 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.

Immunitaire

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 le tartrate de métoprolol, 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 alpha-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 bêta, dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Interactions

L'inhibiteur des canaux calciques de type vérapamil (phénylalkylamine) ne doit pas être administré par voie intraveineuse aux patients qui reçoivent le tartrate de métoprolol en raison du risque d'arrêt cardiaque pouvant survenir dans cette situation (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients qui prennent un inhibiteur des canaux calciques de type vérapamil par voie orale en association avec le tartrate de métoprolol 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 le tartrate de métoprolol à la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Maladie vasculaire périphérique

Le traitement bêtabloquant peut entraver la circulation périphérique et exacerber les symptômes de maladie vasculaire périphérique (voir 2 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 cardiodépresseur. 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 bêta, 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 le tartrate de métoprolol, aux patients qui souffrent de bronchospasme**. Cependant, comme le tartrate de métoprolol agit surtout au niveau des récepteurs bêta$_1$-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 bêta$_1$, il est préférable d'administrer un agent stimulateur des récepteurs bêta$_2$ en concomitance avec la dose minimale de tartrate de métoprolol. Dans de telles circonstances, il vaut mieux commencer par administrer de petites doses de tartrate de métoprolol 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Puisqu'on ignore jusqu'à quel point les agents stimulateurs des récepteurs bêta$_2$ 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 le tartrate de métoprolol. On peut administrer avec prudence un dérivé de la théophylline ou un agoniste des récepteurs bêta$_2$, en fonction de l'état clinique du patient, mais il faut savoir que ces deux médicaments peuvent entraîner des arythmies cardiaques graves.

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 bêta-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS **-** Interruption soudaine du traitement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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.

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, le tartrate de métoprolol ne devrait pas être administré à ce groupe de patientes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucunes données; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le tartrate de métoprolol 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 1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques particuliers).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Tableau 3 – Réactions indésirables regroupées selon les divers systèmes de l'organisme

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 des1^{er}, 2^{e} et 3^{e} degrés (2 CONTRE-INDICATIONS). Insuffisance cardiaque congestive (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 :

Tableau 4 - Incidence des réactions cardiovasculaires dans une étude contrôlée contre placebo chez des patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde

	Métoprolol (%)	Placebo (%)
Cardiovasculaire		

	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 2e et 3e degrés	4,7 %	4,7 %
Bloc cardiaque du 1er degré (PR ≥ 0,24 s)	5,3 %	1,9 %
Insuffisance cardiaque	27,5 %	29,6 %

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

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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience acquise avec le tartrate de métoprolol ou LOPRESOR SR 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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration concomitante de LOPRESOR SR et d'inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil et diltiazem) peut augmenter le risque d'arrêt cardiaque (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).
- Les anesthésiques par inhalation peuvent augmenter l'effet cardiodépresseur de LOPRESOR SR (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).
- L'utilisation concomitante de LOPRESOR SR et de glucosides digitaliques peut produire une bradycardie excessive et/ou une augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le métoprolol est un substrat de l'enzyme CYP2D6, par conséquent, les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent augmenter la concentration de métoprolol. L'utilisation concomitante de glycosides, de clonidine, d'inhibiteurs calciques et de fingolimod avec des bêtabloquants peut augmenter le risque de bradycardie. Les bêtabloquants, y compris le métoprolol, peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt de la clonidine. Les inhibiteurs de la MAO ou les médicaments réduisant les catécholamines peuvent avoir un effet additif lorsqu'ils sont administrés avec des agents bêtabloquants. Les bêtabloquants peuvent potentialiser l'effet inotrope négatif des agents anti-arythmiques et leur effet sur le temps de conduction auriculaire.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	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. Pouvant augmenter certains effets indésirables du métoprolol.

Aldesleukine ou autres médicaments qui abaissent la tension artérielle	T	Hausse de l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol	L'administration concomitante de bêtabloquants et d'autres agents qui abaissent la tension artérielle, tels que l'aldesleukine, peut amplifier l'effet hypotenseur.
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-méthyldopa ou la clonidine peut être potentialisé par les bêtabloquants. Les inhibiteurs bêta-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 bêta-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 tocaïnide, la procaïnamide, l'ajmaline, l'amiodarone, la flécaïnide et la disopyramide peuvent potentialiser les effets du tartrate de métoprolol / LOPRESOR SR sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire.

Autres agents antihypertenseurs	EC	Hypotension	Ajuster la posologie du tartrate de métoprolol selon les besoins individuels des patients, surtout si le médicament est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut surveiller de près les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des médicaments réduisant le taux des catécholamines et d'autres bêtabloquants (y compris les préparations sous forme de gouttes oculaires tel le timolol)..
Inhibiteurs des canaux calciques (administrés par voie i.v.)	EC	Potentialisation des effets dépresseurs des bêtabloquants	Les inhibiteurs des canaux calciques tels que le vérapamil et le diltiazem 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 le tartrate de métoprolol en raison du risque d'arrêt cardiaque pouvant survenir dans cette situation. 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 (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 le tartrate de métoprolol 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 10 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 bêtabloquants 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 7 MISES 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 bêta-adrénergiques peut entraîner une baisse excessive de l'activité sympathique. Ne pas associer le tartrate de métoprolol à d'autres bêtabloquants
Nitroglycérine	E	Hausse de l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol	La nitroglycérine peut augmenter l'effet hypotenseur du tartrate de métoprolol.
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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Prazosine (antagoniste sélectif alpha$_1$-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 le tartrate de métoprolol.
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.

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

9.5 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 10 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le métoprolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré qu'il a un effet sélectif sur les récepteurs bêta$_1$-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 bêta$_2$-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 bêta 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 bêta-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.

10.2 Pharmacodynamie

Un effet bêtabloquant important (mesuré par le ralentissement de la fréquence cardiaque à l'effort) se produit dans l'heure qui suit l'administration de la dose orale, et sa durée est proportionnelle à la dose. Ainsi, 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.

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.

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 (terbulatine) 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 bêta$_2$.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Après l'administration i.v. du 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. du 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.

10.3 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. Chez l'être humain, après l'administration orale d'un comprimé LOPRESOR SR, le métoprolol est lentement 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 (Vss) 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 de tartrate de métoprolol se lient aux protéines sériques humaines. Le métoprolol traverse le placenta et passe dans le lait maternel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allaitement).

Métabolisme :

Biotransformation/Métabolisme : Le métoprolol n'est pas un substrat 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 polymorphique 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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.

Élimination :

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 tartrate 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 et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées :** 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.

- **Origine ethnique :** Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous le contrôle génétique, avec une contribution majeure de l'isoforme 2D6 (CYP2D6) du cytochrome polymorphique 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés LOPRESOR SR doivent être gardés à l'abri de la chaleur (conserver entre 2 et 30 °C), de la lumière et de l'humidité.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

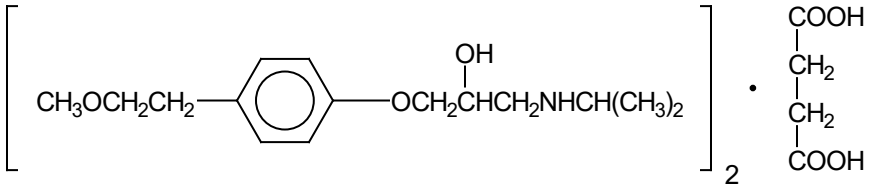
Substance pharmaceutique

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 masse moléculaire : $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$; 684,83

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Description : Poudre cristalline incolore, inodore et amère

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

pH : 6,7 (solution aqueuse à 2 %)

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 6 – Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie d'administration	Solutions	DL_{50} (mg/kg)
Souris	mâle	i.v.	1 %	69,4 ± 5,1
Souris	femelle	i.v.	1 %	79,9 ± 4,5
Souris	mâle	orale	23 %	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.

Tableau 7 – 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.

Tableau 8 – 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. 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.	orale	6 mois	Bradycardie, prolongement des intervalles PR et QT à l'ECG.
	Trois actifs	3 M 3 F				
Chiens Beagle	Un témoin	6 M 6 F	0, 10, 60 mg/kg/jour. Les chiens recevant 120 mg/kg le 1er jour passent à 60 mg/kg du 3e au 8e jour; à 90 mg/kg/jour du 9e au 22e jour et à 105 mg/kg/jour le reste du temps.	orale	1 an	2 chiens recevant la dose élevée sont morts le 1er jour. Aucun effet parmi les autres animaux.
	Trois actifs	6 M 6 F				

Cancérogénicité : Des doses de 50, 200 et 800 mg/kg/jour de métoprolol ont été ajoutées au régime alimentaire de 3 groupes de rats de souche Sprague-Dawley - 60 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Rat (souche Sprague-Dawley) : Des doses de 10, 50 et 200 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 rates gravides, du 6e au 15e 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 6e au 18e 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 15e 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrLOPRESOR SRMD

Comprimés de tartrate de métoprolol à libération lente

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **LOPRESOR SR**MD et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LOPRESOR SR**.

Pour quoi utilise-t-on LOPRESOR SR?

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

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

Comment LOPRESOR SR agit-il?

LOPRESOR SR appartient à une classe de médicaments appelée « bêtabloquants ». Il agit en bloquant les effets de certaines hormones, comme l'adrénaline. Il ralentit les battements de votre cœur et diminue leur force.

Quels sont les ingrédients de LOPRESOR SR?

L'Ingrédient médicinal : tartrate de métoprolol.

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, composés de cellulose, composés d'huile de ricin, dioxyde de titane, oxyde de fer, polysorbate de phosphate, stéarate de magnésium, talc.

LOPRESOR SR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération lente à 100 mg et à 200 mg.

Ne prenez pas LOPRESOR SR si vous :

- êtes allergique au tartrate de métoprolol ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de LOPRESOR SR.
- êtes allergique à d'autres bêtabloquants.

- présentez les problèmes de cœur ou de vaisseaux sanguins suivants :
    - bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)
    - syndrome de dysfonctionnement sinusal (la fonction naturelle de stimulation du cœur ne réussit pas à créer des battements normaux ayant une fréquence normale)
    - bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (type de battements et de rythme cardiaques irréguliers)
    - insuffisance ventriculaire droite (le côté droit du cœur ne pompe pas la quantité normale de sang vers les poumons)
    - insuffisance cardiaque (incapacité du cœur à pomper le sang aussi bien qu'il le devrait)
    - choc cardiogène (incapacité du cœur à pomper assez de sang vers les organes)
    - artériopathies périphériques graves (rétrécissement des artères qui réduit la circulation du sang vers les membres)
- subissez une anesthésie et vous prenez des médicaments qui peuvent affecter votre cœur.
- êtes atteint d'un phéochromocytome (tumeur dans les glandes surrénales) et vous n'êtes pas traité à l'aide d'un alphabloquant.
- avez eu une crise cardiaque et vous présentez l'une ou l'autre des situations suivantes :
    - fréquence cardiaque de moins de 45 battements par minute
    - bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (type de battements et de rythme cardiaques irréguliers)
    - tension artérielle systolique de moins de 100 mmHg
    - insuffisance cardiaque modérée ou grave

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

- vous êtes atteint d'angine de Prinzmetal (un type de douleur dans la poitrine)
- vous avez des problèmes de vaisseaux sanguins (p. ex. artériopathies périphériques)
- vous avez des problèmes de cœur ou vous avez fait une crise cardiaque
- votre glande thyroïde est hyperactive (hyperthyroïdie)
- les taux de sucre dans votre sang sont élevés ou faibles (diabète) et vous prenez de l'insuline ou des médicaments utilisés pour maîtriser la glycémie
- vous avez des problèmes de foie ou de reins
- vous êtes exposé à un risque de réactions allergiques
- vous faites de l'asthme ou avez des antécédents de problèmes respiratoires (comme la respiration sifflante et l'essoufflement)
- vous avez moins de 18 ans ou vous êtes une personne âgée.

Autres mises en garde

Arrêt de la prise du médicament : Vous ne devez pas arrêter de prendre LOPRESOR SR soudainement. Cela pourrait causer des douleurs à la poitrine ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devriez cesse de prendre LOPRESOR SR, votre dose sera lentement réduite avant que vous arrêtiez complètement de prendre le médicament.

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

Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : LOPRESOR SR peut causer une bradycardie sinusale grave. Si elle se produit, informez-en votre professionnel de la santé. Il pourrait réduire votre dose de LOPRESOR SR. Il vous dira comment cesser votre traitement par LOPRESOR SR de façon sécuritaire.

Conduite automobile et utilisation de machines : Si vous ressentez des étourdissements, de la fatigue ou une vision brouillée durant votre traitement par LOPRESOR SR, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machinerie et n'exécutez pas de tâches exigeant de la vigilance avant que votre réponse à LOPRESOR SR n'ait été établie.

Anesthésie et interventions chirurgicales : Si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez LOPRESOR SR.

Réactions cutanées graves : LOPRESOR SR peut causer une gamme de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées et une grave sécheresse de la peau. Si vous remarquez des signes et des symptômes de réaction cutanée, dites-le à votre professionnel de la santé. Il vous dira comment cesser votre traitement par LOPRESOR SR de façon sécuritaire.

Grossesse et allaitement : Vous ne devez pas prendre LOPRESOR SR durant la grossesse ou l'allaitement. Si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes, informez-en votre professionnel de la santé :

- vous êtes enceinte,
- vous pouvez tomber enceinte,
- vous allaitez, ou
- vous envisagez d'allaiter.

Analyses sanguines et surveillance : Dépendamment de vos antécédents médicaux, votre professionnel de la santé devrait vous faire passer des analyses sanguines tant et aussi longtemps que vous prendrez LOPRESOR SR. 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 LOPRESOR SR influe sur les autres médicaments que vous prenez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de LOPRESOR SR avec :

- des inhibiteurs des canaux calciques (tels que le vérapamil et le diltiazem) administrés par voie intraveineuse (injection dans une veine) pourrait accroître le risque d'arrêt cardiaque;
- des anesthésiques par inhalation durant une intervention chirurgicale pourrait ralentir davantage la fréquence cardiaque;
- des glycosides digitaliques (tels que la digoxine), utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque, pourrait entraîner une fréquence cardiaque extrêmement lente.

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec LOPRESOR SR :

- aldesleukine, un médicament utilisé pour traiter le cancer du rein
- alcool
- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (p. ex. guanéthidine, bétanidine, réserpine, alpha-méthyldopa, clonidine)
- médicaments employés pour traiter un pouls irrégulier (p. ex. quinidine, tocaïnide, procaïnamide, ajmaline, amiodarone, flécaïnide, disopyramide, propafénone, lidocaïne)
- médicaments employés pour traiter l'hypertension (haute pression) tels que :
  - inhibiteurs des canaux calciques, tels que le vérapamil, pris par la bouche
  - hydralazine
  - prazosine
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension dans l'œil (p. ex. timolol)
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)
- antidépresseurs (p. ex. fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, bupropion, clomipramine, désipramine)
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, thioridazine)
- antirétroviraux (p. ex. ritonavir)
- antihistaminiques utilisés dans le traitement de la fièvre des foins (p. ex. diphénhydramine)
- antipaludéens (p. ex. hydroxychloroquine ou quinine)
- antifongiques (p. ex. terbinafine)
- dipyridamole, utilisé pour réduire le risque de caillots sanguins
- alcaloïdes de l'ergot de seigle, utilisés dans la prévention et le traitement des migraines
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques
- rifampicine (un antibiotique)
- anesthésiques, médicaments utilisés au cours d'interventions chirurgicales (p. ex. lidocaïne)
- médicaments employés pour traiter la douleur à la poitrine (angine de poitrine) (p. ex. nitroglycérine)
- médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) employés pour soulager la douleur et l'enflure
- insuline ou médicaments oraux utilisés pour abaisser les taux élevés de sucre dans le sang (diabète)
- 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).

Comment prendre LOPRESOR SR :

Une fois que votre professionnel de la santé a déterminé la dose qui vous convient au moyen des comprimés de tartrate de métoprolol ordinaires, vous pourriez passer aux comprimés LOPRESOR SR. Les comprimés LOPRESOR SR sont pratiques, car ils sont administrés une fois par jour.

Prenez LOPRESOR SR :

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

Ne modifiez **pas** la dose et ne cessez pas le traitement par LOPRESOR SR soudainement sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. Cela pourrait causer des douleurs à la poitrine ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devriez cesse de prendre LOPRESOR SR, votre dose sera lentement réduite avant de mettre fin au traitement complètement.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de LOPRESOR SR que vous prendrez chaque jour en fonction de votre état.

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

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

- Traitement de la haute tension artérielle : de 100 à 200 mg par jour. Votre professionnel de la santé pourrait ajouter un médicament, tel qu'un diurétique (médicament qui fait uriner), à prendre avec LOPRESOR SR pour traiter la haute tension artérielle.
- Traitement de la douleur à la poitrine (angine de poitrine) : 200 mg par jour.
- Prévention de la survenue d'une autre crise cardiaque : 100 mg, 2 fois par jour.

Surdosage :

Un surdosage de LOPRESOR SR pourrait notamment causer les effets suivants :

- tension artérielle très basse
- battements cardiaques anormalement lents ou irréguliers
- insuffisance ou arrêt cardiaque
- douleur à la poitrine soudaine et oppressive (crise cardiaque)
- essoufflement, difficulté à respirer en position couchée
- hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)
- choc cardiogène (incapacité du cœur à pomper assez de sang vers les organes)
- perte de conscience
- crises d'épilepsie
- nausées et vomissements
- coloration bleutée des lèvres, de la langue ou de la peau
- décès

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

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

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LOPRESOR SR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LOPRESOR SR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici une liste de certains effets secondaires possibles :

- évanouissement
- étourdissements
- sensation de tête légère
- chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise à la position debout
- bouffées de chaleur
- rêves d'apparence réelle ou cauchemars
- maux de tête
- faiblesse
- sommeil perturbé
- fatigue, surtout associée à l'activité
- sensation de picotement dans les membres (signes de paresthésie)
- anxiété
- manque d'énergie et fatigue (léthargie)
- brûlures d'estomac
- quantité accrue de gaz dans les intestins
- essoufflement, surtout associé à l'exercice
- respiration sifflante
- congestion ou écoulement nasal, éternuements et démangeaisons nasales
- éruptions cutanées
- transpiration
- démangeaisons
- sensibilité accrue de la peau au soleil
- perte des cheveux ou des poils
- spasmes musculaires

- arthrite
- impuissance
- diminution du désir sexuel
- tintements dans les oreilles
- sécheresse, démangeaisons ou rougeur des yeux
- vision brouillée
- prise de poids
- confusion
- hausse des taux de triglycérides (gras) dans le sang et baisse des taux de cholestérol

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : diminution de la fréquence cardiaque provoquant des étourdissements ou un évanouissement.		**√**	
Problèmes gastro-intestinaux : constipation, anorexie, gêne abdominale, indigestion, diarrhée, nausées ou vomissements.		**√**	
Hypotension (basse tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision brouillée, nausées, vomissements ou fatigue (pourrait survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout).		**√**	
Douleur à la poitrine		**√**	
Asthme ou bronchospasme (problèmes respiratoires) : difficulté à respirer et toux, serrement de la poitrine, respiration sifflante.		**√**	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue, faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et			**√**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, capacité réduite à faire de l'exercice.			
PEU COURANT			
Œdème : Enflure des chevilles	√		
Battements cardiaques irréguliers ou lents (palpitations)		√	
Apparition ou aggravation du psoriasis : Éruptions cutanées (démangeaisons, plaques de peau épaissie de couleur rouge/argent)	√		
Réaction de type allergique : éruptions cutanées, enflure des lèvres, du visage ou du cou, essoufflement, difficulté à parler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, mal de cœur, vomissements, urticaire ou éruption cutanée.			√
Problèmes de foie : coloration jaunâtre de la peau ou des yeux (jaunisse), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, enflure, nausées, vomissements, urine inhabituellement foncée ou fatigue inhabituelle.		√	
Maladie de La Peyronie (maladie dans laquelle du tissu cicatriciel se forme sous la peau du pénis) : douleur pénienne, raccourcissement du pénis, problèmes d'érection ou courbure importante du pénis.		√	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
Dépression (tristesse qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec des amis, diminution de la libido (désir sexuel) ou pensées suicidaires ou de mort.			
Modification de la personnalité et confusion mentale		**√**	
Modifications de la vue : vue brouillée, perte de vision ou sensibilité accrue à la lumière	**√**		
Modifications de l'ouïe : bruits, acuité réduite ou perte d'audition	**√**		
Gangrène : orteils ou doigts froids au toucher, colorés et douloureux			**√**
Problèmes de reins : changement de la fréquence d'évacuation de l'urine, enflure des membres, fatigue, éruption cutanée, démangeaisons, nausées, vomissements	**√**		
Fibrose rétropéritonéale (affection caractérisée par la présence d'enflure et de tissu cicatriciel à l'arrière de la cavité abdominale) : douleur au bas du dos, insuffisance rénale (production faible ou nulle d'urine), haute tension artérielle, caillots sanguins dans les jambes.			**√**
Syndrome oculo-muco-cutané (réaction cutanée grave) **:** yeux rouges, irrités et larmoyants, éruption cutanée et infection de l'oreille			**√**
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bloc cardiaque : sensation de tête légère, évanouissement,			**√**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
étourdissements, essoufflement, nausées ou fatigue.			
Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts et les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de fourmillement ou de picotement, modification de la couleur de la peau, qui devient blanche, puis bleue.			**√**
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, coloration jaunâtre de la peau.			**√**
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.			**√**
Leucopénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux.			**√**

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

Conservez les comprimés LOPRESOR SR à une température allant de 2 à 30 ˚C, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

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

Pour en savoir plus sur LOPRESOR SR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.novartis.ca), Novartis Pharma Canada inc., ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard

Dorval, Québec

H9S 1A9

Dernière révision : 14 février 2022

LOPRESOR SR est une marque déposée.