ANSM - Mis à jour le : 28/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METOPROLOL SANDOZ 100 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de métoprolol..... 100 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle,
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort,
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (réduction de la mortalité),
- Traitement de la tachyarythmie cardiaque : incluant arythmies supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires),
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

METOPROLOL SANDOZ doit toujours être pris de manière constante par rapport aux repas. Si votre médecin vous a demandé de prendre METOPROLOL SANDOZ avant le petit-déjeuner, vous devez continuer à le prendre au même moment durant toute la durée du traitement.

Hypertension artérielle

1 à 2 comprimés par jour en 1 ou 2 prises (soit 100 à 200 mg), seul ou associé. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse tensionnelle, elle pourra être diminuée à 50 mg par jour ou augmentée.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort

Le traitement est initié à la dose de 50 à 100 mg par jour en 1 à 2 prises, posologie éventuellement augmentée à intervalles hebdomadaires en fonction de la réponse clinique.

Traitement au long cours après infarctus du myocarde

1 à 2 comprimés par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises.

Tachyarythmie cardiaque

En général 1 à 2 comprimés par jour (soit 100 à 200 mg) en 2 ou 3 prises.

Une posologie de 50 mg pourra être utilisée.

Eréthisme cardiaque

50 mg à 100 mg par jour.

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de METOPROLOL SANDOZ chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de METOPROLOL SANDOZ n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Les niveaux sanguins de METOPROLOL SANDOZ sont susceptibles d'augmenter de manière substantielle chez les insuffisants hépatiques. De plus, METOPROLOL SANDOZ doit être initié à faible dose avec une titration de la dose graduelle selon la réponse clinique.

Sujets âgés (plus de 65 ans)

Aucune adaptation posologique de METOPROLOL SANDOZ n'est nécessaire chez les sujets âgés, mais le traitement doit être pris avec prudence du fait d'une augmentation de la probabilité d'effets indésirables.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler sans les croquer, avec un verre d'eau, pendant ou juste après les repas, la prise alimentaire augmentant la biodisponibilité du métoprolol.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- Choc cardiogénique,
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- Angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),

- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- Bradycardie (45-50 battements par minute),
- Phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères,
- Phéochromocytome non traité,
- Hypotension,
- Antécédent de réaction anaphylactique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Interactions

Les inhibiteurs des canaux calciques du type vérapamil (phénylalkylamine) ne doivent pas être administrés par voie I.V. aux patients recevant du METOPROLOL SANDOZ car il existe un risque d'arrêt cardiaque dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le diltiazem, le vérapamil et le fingolimod (voir rubrique 4.5).

Femmes allaitantes

Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Précautions d’emploi

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c’est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l’angor.

Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu’en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.

Insuffisance cardiaque

Chez l’insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Si la fréquence s’abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Infarctus du myocarde

Chez les patients avec un infarctus du myocarde, si une hypotension significative apparait, le traitement par METOPROLOL SANDOZ doit être interrompu, et le statut hémodynamique du patient et la mesure de l'ischémie myocardique soigneusement évalués. Une surveillance hémodynamique intensive peut être nécessaire et des modalités de traitement appropriées doivent être mises en place. Si l'hypotension est associée à une bradycardie ou un bloc auriculo-ventriculaire significatif, le traitement doit être réajusté pour les rétablir.

Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles circulatoires périphériques

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. Chez les patients ayant, ou suspectés d'avoir, un phéochromocytome, METOPROLOL SANDOZ doit toujours être prescrit en association avec un alpha-bloquant et seulement après l'initiation de l'alpha-bloquant (voir rubrique 4.5 Interactions).

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisant hépatique

En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (50-55 battements/min au repos).

L'insuffisance hépatique peut augmenter la biodisponibilité du métoprolol par diminution de la clairance, entrainant une augmentation des concentrations plasmatiques.

Sujet diabétique

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés concomitamment avec des sulfamides hypoglycémiants (voir rubrique 4.5).

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Un traitement chronique par bêta-bloquant ne doit pas être interrompu de manière systématique avant un acte chirurgical majeur. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :

  - Chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants,

  - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées,

  - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques, etc.

Associations déconseillées

Diltiazem

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Vérapamil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de

traitement.

Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Abiratérone

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'abiratérone.

Amiodarone

Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

Antihypertenseurs centraux

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

Bupropion

Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le bupropion.

Cinacalcet

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par le cinacalcet.

Darifénacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la darifénacine.

Duloxétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt.

Insuline, glinides, gliptines et sulfamides hypoglycémiants

L’utilisation concomitante avec l’insuline et les médicaments antidiabétiques oraux peut entraîner une intensification des effets hypoglycémiants de ces médicaments. L’utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfamides hypoglycémiants peut augmenter le risque d’hypoglycémie sévère. Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l’hypoglycémie : tachycardie, palpitations et sueurs.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l’autosurveillance glycémique (voir rubrique 4.4).

Lidocaïne

Avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d’effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant l’association et après l’arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

Paroxétine avec le métoprolol utilisé dans les indications sauf insuffisance cardiaque

Risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine. Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.

Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

Terbinafine

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.

Associations à prendre en compte

Alpha-bloquants à visée urologique

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Réduction de l’effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).

Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l’effet hypotenseur. Risque d’hypotension orthostatique majoré.

Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptibles de s’additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d’un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Dipyridamole IV

Avec le dipyridamole IV : majoration de l'effet antihypertenseur.

Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments à l’origine d’une hypotension orthostatique

Risque de majoration d’une hypotension, notamment orthostatique.

Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Phénobarbital (et, par extrapolation, primidone)

Diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité du bêta-bloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais embryotoxique et foetotoxique (voir rubrique 5.3).En clinique, aucun effet tératogène n’a été rapporté à ce jour et les résultats d’études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n’ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l’action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d’OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d’utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu’à l’accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.2).

La survenue d’hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l’allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

Fertilité

Des effets indésirables réversibles sur la spermatogenèse, débutant à des doses de 3,5 mg/kg ont été observés chez le rat, bien que d'autres études n'aient montré aucun effet du tartrate de métoprolol sur les performances reproductives des rats mâles. La pertinence de ces effets en clinique n'est pas connue.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vertiges, fatigue ou troubles visuels peuvent survenir durant le traitement avec METOPROLOL SANDOZ (voir rubrique 4.8 Effets indésirables), et affecter la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de METOPROLOL SANDOZ sont : asthénie, fatigue, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés après l'administration de METOPROLOL SANDOZ dans les études cliniques et/ou depuis sa mise sur le marché sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10000, 1/1000), très rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, fatigue
Affections du système nerveux	
Fréquent	Vertige, céphalée
Rare	Paresthésie, altération du niveau de conscience
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	Crampe musculaire
Très rare	Arthralgie, arthrite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, douleur abdominale, diarrhée, constipation, vomissement
Rare	Bouche sèche
Très rare	Dysgueusie, fibrose rétropéritonéale
Affections hépatobiliaires	
Rare	Augmentation des enzymes hépatiques
Très rare	Hépatite
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie, sévère le cas échéant, hypotension orthostatique (parfois avec syncope), palpitations
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, précordialgies, choc cardiogénique chez les patients présentant un infarctus du myocarde*
Rare	Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant (voir rubriques 4.3 et 4.4), arythmie cardiaque

Affections vasculaires	
Fréquent	Froideur des extrémités
Peu fréquent	Œdème
Rare	Syndrome de Raynaud, aggravation d’une claudication intermittente existante
Très rare	Gangrène chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques sévères, accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, somnolence, insomnie, cauchemar
Rare	Nervosité, anxiété
Très rare	Amnésie / atteinte de la mémoire, confusion, hallucination, trouble de la personnalité
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Impuissance
Très rare	Maladie de La Peyronie, dysfonctionnement érectile, trouble de la libido
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Peu fréquent	Réactions cutanées incluant des éruptions maculo-papuleuses et vésiculaires, urticaire, prurit, eczéma, psoriasis, éruption lichénoïde, hyperhidrose
Rare	Alopécie
Très rare	Exacerbation d’un psoriasis, réaction de photosensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée d’effort
Peu fréquent	Bronchospasme (possible aussi chez les patients sans antécédents de maladie pulmonaire obstructive) (voir rubrique 4.4)
Rare	Rhinite
Affections oculaires	
Rare	Défauts visuels (exemple vision floue), sécheresse ou irritation oculaire, conjonctivite
Affections de l’oreille et du labyrinthe	
Très rare	Acouphènes, troubles de l'audition (à des doses plus élevées que les doses recommandées, hypoacousie, surdité)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie, prise de poids
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	

Rare	Anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnés de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement

* La fréquence plus élevée de 0,4 % par rapport au placebo a été observée dans une étude de 46000 patients présentant un infarctus du myocarde. Dans cette étude, la fréquence du choc cardiogénique était de 2,3 % dans le groupe Métoprolol et de 1,9 % dans le groupe placebo dans le sous-groupe des patients présentant un indice de risque de choc faible.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation après autorisation de mise sur le marché : état confusionnel, augmentation des triglycérides sanguins et diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces déclarations étant issues d'une population de taille incertaine et étant sujette à des facteurs de perturbation, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque et un bronchospasme.

L'ingestion concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, de quinidine ou de barbituriques aggrave les signes et symptômes. Les premières manifestations de surdosage apparaissent entre 20 minutes à 2 heures après l'ingestion de METOPROLOL SANDOZ.

Les effets d'un surdosage massif peuvent perdurer plusieurs jours, malgré la diminution des concentrations plasmatiques.

Conduite à tenir

Les soins doivent être dispensés dans un établissement permettant une prise en charge, une surveillance et un encadrement approprié.

Si nécessaire, un lavage gastrique et/ou du charbon actif peuvent être administrés.

De l'atropine, des stimulants adrénergiques ou un pacemaker peuvent être utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'arrêt cardiaque doivent être traités avec une expansion volémique convenable, un bolus de glucagon (si nécessaire, suivi d'une perfusion de glucagon), une administration intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, des agonistes des récepteurs ?1 si présence d'une vasodilatation. Une administration intraveineuse de Ca^{2+} peut également être considérée.

Le bronchospasme peut généralement être traité par des bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANTS, SELECTIFS, code ATC : C07AB02.

Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- une activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet anti-arythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le métoprolol réduit la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le traitement est institué au plus tard avant la 12ème heure.

Le métoprolol diminue le risque de récidive d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le métoprolol est rapidement absorbé ; la biodisponibilité est comprise entre 40 et 50 % et augmente avec la prise alimentaire. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 1 à 2 heures environ.

Distribution

Le volume de distribution est de 5,5 L/kg.

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vss) chez les métaboliseurs rapides (4,84 L/kg) est relativement plus élevé que chez les métaboliseurs lents (2,83 L/kg).

Le métoprolol passe la barrière hémato-encéphalique.

- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).
- Demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique du métoprolol est comprise entre 2,5 et 5 heures.

Le métoprolol n'est pas un substrat significatif de la glycoprotéine P, ce qui indique que la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du métoprolol est majoritairement due au métabolisme du CYP2D6.

Biotransformation

Le métoprolol est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Environ 10 % du métoprolol est transformé au niveau hépatique en un métabolite, l'alpha-hydroxy-métoprolol. Celui-ci est 10 fois moins actif que la molécule-mère.

Elimination

Le métoprolol est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites (95 %).

La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures. Chez les métaboliseurs lents, elle peut être de 7 à 9 heures. Après administration orale de 100 mg de métoprolol, la clairance moyenne était

respectivement de 31, 168 et 367 L/h chez les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs ultra-rapides.

Proportionnalité de dose

Le métoprolol montre un métabolisme pré-systémique saturable conduisant à une augmentation non proportionnelle lors de l'augmentation des doses. Cependant une pharmacocinétique des doses plus proportionnée est attendue avec les formes à libération prolongée.

Effet de la nourriture

La nourriture augmente le taux d'absorption du métoprolol conduisant à une concentration plasmatique maximum légèrement plus élevée dans un temps plus court. Cependant, cela n'impacte pas significativement la clairance ou le moment où le pic de concentration maximale est observé (Tmax).

Afin de minimiser les variations d'effet chez un individu, il est recommandé de prendre METOPROLOL SANDOZ de manière régulière par rapport aux repas : si le médecin demande au patient de prendre METOPROLOL SANDOZ soit avant le petit-déjeuner soit pendant le petit-déjeuner, alors le patient doit continuer à prendre METOPROLOL SANDOZ au même moment durant toute la durée du traitement.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du métoprolol n'est pas impactée chez les patients avec une insuffisance rénale. Cependant, il y a une possibilité d'accumulation de l'un de ses métabolites les moins actifs chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 5 mL/min et cette accumulation ne devrait pas influencer les propriétés bêta-bloquantes du métoprolol. Les patients avec une insuffisance rénale peuvent être habituellement traités avec des doses normales.

Insuffisance hépatique

Puisque le principe actif est d'abord éliminé par le métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique peut impacter la pharmacocinétique du métoprolol. La demi-vie d'élimination du métoprolol est considérablement prolongée (jusqu'à 7,2 h), selon la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé

Chez les sujets âgés, la concentration plasmatique du métabolite du métoprolol peut être légèrement augmentée, dû à la fois à une baisse de l'élimination du métabolite et à une diminution du flux sanguin hépatique. Cependant, cette augmentation n'est pas cliniquement ou thérapeutiquement significative. Le métoprolol ne s'accumule pas lors de l'administration de doses répétées. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés.

Grossesse

Le métoprolol passe dans le placenta. Le rapport moyen des concentrations sang du cordon/sang maternel de métoprolol est égal à 1.

Allaitement

Le métoprolol est excrété dans le lait maternel ; le rapport moyen des concentrations lait maternel/sang maternel est de 3,7.

Anastomose porto-cave

Des patients avec une anastomose porto-cave ont une clairance systémique lors d'une administration intraveineuse d'approximativement 0,3 L/min et des valeurs d'aire sous la courbe (AUC) jusqu'à six fois plus élevées que celles des sujets sains.

Hyperthyroïdisme

L'hyperthyroïdisme peut augmenter la clairance pré-systémique du métoprolol.

Différences ethniques

Le métabolisme oxydatif du métoprolol est sous contrôle génétique avec une contribution importante du polymorphisme du cytochrome P450 isoforme 2D6. Il y a une différence ethnique marquée dans la prévalence du phénotype de métaboliseur lent. Approximativement 7 % des caucasiens et moins de 1 % des orientaux sont des métaboliseurs lents. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 montrent des concentrations plasmatiques en métoprolol plusieurs fois supérieures par rapport aux métaboliseurs rapides ayant une activité CYP2D6 normale.

Différences liées au sexe

Il n'y a pas de preuve significative suggérant une possible différence au niveau de l'élimination entre les populations mâle et femelle. Aucune adaptation posologique spécifique (liée au sexe) n'est utile pour le métoprolol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction chez les souris, les rats et les lapins n'ont pas indiqué de potentiel tératogène pour le tartrate de métoprolol. Une embryotoxicité et/ou une foetotoxicité chez les rats et les lapins ont été mises en évidence, à partir des doses de 50 mg/kg chez le rat et 25 mg/kg chez le lapin, par les augmentations des pertes au stade embryonnaire avant implantation utérine, les diminutions des nombres de fœtus viables par lapine et/ou les diminutions au niveau de la survie néonatale. Des doses élevées ont été associées à une certaine toxicité maternelle et à un retard de croissance de la progéniture in-utéro, qui s'est traduit par une réduction du poids à la naissance. Le tartrate de métoprolol a été associé à des effets indésirables réversibles sur la spermatogenèse, débutant à des doses de 3,5 mg/kg chez le rat, bien que d'autres études n'aient montré aucun effet du tartrate de métoprolol sur les performances reproductives des rats mâles.

Toxicité après administration répétée

La toxicité du tartrate de métoprolol, après administration répétée, a été étudiée chez les rats et les chiens.

La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) par voie orale chez les rats et les chiens correspond à des niveaux de doses qui sont d'environ 1,25 à 6,25 fois plus élevées que la dose orale maximale recommandée (8 mg/kg), respectivement, et de 2,5 à 12,5 fois plus élevées que la dose orale d'entretien (4 mg/kg) de tartrate de métoprolol.

Mutagénicité

Le tartrate de métoprolol était dénué de potentiel mutagène ou génotoxique dans le test du système cellulaire bactérien (Ames) et dans les essais impliquant des cellules somatiques ou germinales de souris mâles.

Cancérogénicité

Le tartrate de métoprolol ne s'est pas révélé cancérogène chez les souris et les rats après administration orale de doses allant jusqu'à 800 mg/kg pendant 21 à 24 mois.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, hydrogénophosphate de calcium, crospovidone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 376 669 4 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 373 148 3 1 : 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.