

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beloken 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para inyección contiene 1 mg de metoprolol tartrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

– Arritmias cardíacas, especialmente taquicardia supraventricular.

Infarto de miocardio confirmado o sospechado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Arritmias cardíacas

Inicialmente, hasta 5 mg inyectados por vía intravenosa a una velocidad de 1-2 mg por minuto. La inyección puede repetirse a intervalos de 5 minutos hasta obtener una respuesta satisfactoria. Generalmente es suficiente una dosis total de 10-15 mg. Es improbable que dosis de 20 mg o superiores produzcan un beneficio terapéutico adicional.

Infarto de miocardio

Metoprolol debe administrarse por vía intravenosa lo antes posible tras los síntomas indicativos de infarto agudo de miocardio.

Este tratamiento se iniciará en una unidad de cuidados coronarios o similar inmediatamente después de la estabilización del estado hemodinámico del paciente. Se deben administrar tres inyecciones de 5 mg en bolus, a intervalos de 2 minutos, dependiendo del estado hemodinámico del paciente (ver secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En pacientes que toleran la dosis intravenosa completa (15 mg), se debe iniciar el tratamiento con 50 mg de metoprolol tartrato (medio comprimido de Beloken 100 mg comprimidos) cuatro veces al día o con la dosis correspondiente de Beloken Retard, 15 minutos después de la última inyección intravenosa, y continuar durante 48 horas.

La dosis de mantenimiento es un comprimido de Beloken 100 mg dos veces al día (mañana y noche) o dos comprimidos de Beloken Retard 95 mg una vez al día.

En pacientes que no toleran la dosis intravenosa completa de metoprolol (15 mg), se iniciará el tratamiento oral con precaución, comenzando con una dosis más baja.

Uso en pacientes con la función renal alterada

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

Uso en pacientes con la función hepática alterada

Normalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes con cirrosis hepática, puesto que la fijación de metoprolol a proteínas plasmáticas es baja (5-10%). Sólo cuando hay signos de alteración grave de la función hepática (por ejemplo, en pacientes con derivación hepática) debe considerarse la reducción de la dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

La experiencia sobre el tratamiento con metoprolol en niños es limitada.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros betabloqueantes o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado; pacientes con insuficiencia cardíaca inestable descompensada (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión) y pacientes con tratamiento inotrópico continuo o intermitente que actúe por estimulación de los receptores beta; bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome del seno enfermo (a menos que tenga implantado un marcapasos permanente), shock cardiogénico;

Metoprolol no debe ser administrado a pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio mientras la frecuencia cardíaca sea <45 latidos/minuto, el intervalo P-Q $>0,24$ segundos o la presión arterial sistólica <100 mm Hg.

Trastorno circulatorio arterial periférico grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No deben administrarse antagonistas del calcio del tipo de verapamilo por vía intravenosa en pacientes tratados con betabloqueantes.

En general, cuando se esté tratando a pacientes con asma, debe administrarse una terapia concomitante con un beta2-agonista en comprimidos y/o aerosol. Puede ser necesario ajustar (aumentar) la dosis del beta2-agonista al iniciar el tratamiento con metoprolol.

Durante el tratamiento con metoprolol, el riesgo de interferencia con el metabolismo de los hidratos de carbono o el enmascaramiento de la hipoglucemia es menor que durante el tratamiento con betabloqueantes no selectivos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deberán tratar la descompensación antes y durante el tratamiento con metoprolol.

Muy raramente, pueden agravarse los trastornos de conducción aurículo-ventricular preexistentes de grado moderado (lo que podría conducir a un bloqueo A-V).

Si el paciente presenta un aumento de la bradicardia, deberán administrarse dosis más bajas de metoprolol o deberá interrumpirse el tratamiento gradualmente.

Metoprolol puede agravar los síntomas de trastornos circulatorios arteriales periféricos.

En caso de prescribir metoprolol a un paciente con feocromocitoma, deberá administrarse concomitantemente un alfabloqueante.

Durante el tratamiento oral, debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Si el tratamiento debe interrumpirse, deberá hacerse gradualmente, siempre que sea posible. En muchos pacientes, puede interrumpirse el tratamiento durante un período de 14 días. Esto puede hacerse disminuyendo la dosis diaria en etapas secuenciales, hasta alcanzar una dosis final de 25 mg, una vez al día

Durante este periodo, especialmente los pacientes con cardiopatía isquémica conocida deberán ser sometidos a una estrecha vigilancia. El riesgo de acontecimientos coronarios, incluyendo muerte súbita, pueden aumentar durante la retirada del betabloqueante.

Antes de una intervención quirúrgica, deberá informarse al anestesista que el paciente está siendo tratado con metoprolol. No se recomienda suspender el tratamiento betabloqueante en pacientes que vayan a someterse a cirugía. Debe evitarse un inicio agudo de metoprolol en dosis altas en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, ya que se ha asociado a bradicardia, hipotensión y accidente cerebrovascular incluyendo desenlace mortal en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.

En pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes, el shock anafiláctico puede adquirir una forma más grave.

En los casos en los que la presión arterial sistólica es inferior a 100 mm Hg, solamente se administrará metoprolol en forma intravenosa tomando precauciones especiales, debido a que existe el riesgo de que la administración del fármaco, por esta vía, pueda causar un descenso adicional en la presión arterial (por ejemplo, en pacientes con arritmias cardíacas).

Cuando se trate a pacientes con infarto de miocardio sospechado o confirmado, debe monitorizarse cuidadosamente el estado hemodinámico del paciente tras cada una de las tres dosis intravenosas de 5 mg.

No se administrará la segunda o tercera dosis si la frecuencia cardíaca es <40 latidos/minuto, la presión arterial sistólica es <90 mm Hg y el intervalo P-Q $>0,26$ segundos o si se produce un agravamiento de la disnea o sudor frío.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 5 ml de solución inyectable (una ampolla); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metoprolol es un sustrato metabólico de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Los fármacos que actúan como inductores e inhibidores de enzimas pueden influir sobre el nivel plasmático de metoprolol. La administración concomitante de compuestos metabolizados por la CYP2D6, como por ejemplo, antiarrítmicos, antihistamínicos, antagonistas del receptor-2 de la histamina, antidepresivos, antipsicóticos e inhibidores de la COX-2, pueden aumentar los niveles plasmáticos de metoprolol. La rifampicina produce

una disminución de la concentración plasmática de metoprolol, mientras que el alcohol e hidralazina pueden aumentarla.

Los pacientes que reciban tratamiento concomitante con agentes bloqueantes de los ganglios simpáticos, otros betabloqueantes (por ejemplo, colirios) o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) deben mantenerse bajo estrecha vigilancia.

En caso de administrar un tratamiento concomitante con clonidina y sea necesario discontinuarlo, deberá interrumpirse la medicación con betabloqueantes varios días antes que la clonidina.

Puede producirse un aumento de los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos cuando se administra metoprolol junto con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo y diltiazem. En pacientes tratados con betabloqueantes, no deben administrarse por vía intravenosa antagonistas del calcio del tipo de verapamilo.

Los betabloqueantes pueden potenciar el efecto inotrópico negativo y el efecto dromotrópico negativo de los agentes antiarrítmicos (del tipo de la quinidina y la amiodarona).

Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.

En pacientes que se encuentren bajo tratamiento con betabloqueantes, los anestésicos por inhalación incrementan el efecto cardiodepresor.

El tratamiento concomitante con indometacina u otros fármacos inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede reducir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Bajo determinadas condiciones, cuando se administra adrenalina a pacientes tratados con β -bloqueantes, los betabloqueantes cardioselectivos ejercen una interferencia mucho menor sobre el control de la presión sanguínea que los betabloqueantes no selectivos.

Puede ser necesario ajustar la posología de los antidiabéticos orales en pacientes tratados con betabloqueantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Metoprolol no debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia, a menos que su utilización se considere imprescindible. En general, los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que se ha relacionado con un retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro. Por lo tanto se recomienda una monitorización materno-fetal apropiada en mujeres embarazadas tratadas con metoprolol. Los betabloqueantes pueden causar efectos secundarios, por ejemplo bradicardia en el feto, en el recién nacido y en el lactante.

Sin embargo, la cantidad de metoprolol ingerida a través de la leche materna resulta insignificante en relación con un posible efecto betabloqueante en el niño, si la madre es tratada con metoprolol a dosis terapéuticas habituales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben comprobar su reacción a metoprolol antes de conducir vehículos o utilizar máquinas debido a la posible aparición de mareo o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Metoprolol es bien tolerado y las reacciones adversas han sido, en general, leves y reversibles. Se ha informado de los siguientes acontecimientos como acontecimientos adversos durante el curso de ensayos clínicos o bien durante el uso rutinario. En muchos casos, no se ha establecido una relación con el tratamiento con metoprolol.

Se utilizan las siguientes definiciones de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia, trastornos ortostáticos (muy raramente con síncope), manos y pies fríos, palpitaciones.

Poco frecuentes: Deterioro de los síntomas de insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico en pacientes con infarto agudo de miocardio*, bloqueo cardíaco de primer grado, edema, dolor precordial.

Raros: Alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias cardíacas.

Muy raros: Gangrena en pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves preexistentes.

* Una diferencia de la frecuencia del 0,4% en comparación con placebo en un estudio realizado en 46.000 pacientes con infarto agudo de miocardio, en donde en el subgrupo de pacientes con un índice de riesgo de shock bajo, la frecuencia de shock cardiogénico fue de 2,3% en el grupo de metoprolol y de 1,9% en el grupo de placebo. El índice de riesgo de shock se basa en el riesgo absoluto de shock de cada paciente individual de acuerdo con su edad, sexo y tiempo de retraso, clase Killip, presión arterial, frecuencia cardíaca, anomalías en el ECG, y antecedentes de hipertensión. El grupo de pacientes con un índice de riesgo de shock bajo corresponde a los pacientes en los que se recomienda el uso de metoprolol en el infarto agudo de miocardio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cansancio.

Frecuentes: Mareos, cefaleas.

Poco frecuentes: Parestesia, calambres musculares.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: Vómitos.

Raros: Sequedad de boca.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: Trombocitopenia.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Alteraciones de las pruebas de función hepática.

Muy raros: Hepatitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Aumento de peso.

Muy raros: Alteraciones del gusto.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Artralgia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Depresión, alteración de la concentración, somnolencia o insomnio, pesadillas.

Raros: Nerviosismo, ansiedad, impotencia/disfunción sexual.

Muy raros: Amnesia/alteración de la memoria, confusión, alucinaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea de esfuerzo.

Poco frecuentes: Broncoespasmo.

Raros: Rinitis.

Trastornos oculares

Raros: Trastornos de la visión, sequedad y/o irritación ocular, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raros: Tinnitus.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea (en forma de urticaria psoriasiforme y lesiones cutáneas distróficas), aumento de la sudoración.

Raros: Alopecia.

Muy raros: Reacciones de fotosensibilidad, empeoramiento de la psoriasis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas provocados por una sobredosis pueden incluir hipotensión, insuficiencia cardíaca, bradicardia y bradiarritmias, alteraciones en la conducción cardíaca y broncoespasmos.

Tratamiento

El tratamiento se debe aplicar siempre en una instalación que pueda proporcionar las medidas de apoyo, monitorización y supervisión apropiadas.

Atropina, estimulantes adrenérgicos o marcapasos para tratar la bradicardia y trastornos de la conducción.

La hipotensión, la insuficiencia cardíaca aguda y el shock deben ser tratados con una reposición de la volemia adecuada, una inyección de glucagón (seguida de una infusión intravenosa de glucagón, si fuese necesario), una administración intravenosa de fármacos adrenoestimulantes tales como dobutamina, con agonistas del receptor- α_1 añadidos en presencia de vasodilatación. Se puede considerar también el uso intravenoso de Ca^{2+} .

Generalmente, el broncoespasmo puede ser revertido con broncodilatadores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes selectivos, código ATC: C07A B02

Metoprolol es un betabloqueante beta1 cardiosselectivo, es decir, que bloquea los receptores beta1 a dosis mucho menores que las necesarias para bloquear los receptores beta2.

Metoprolol ejerce un insignificante efecto estabilizante de membrana y no muestra actividad agonista parcial.

El efecto estimulante de las catecolaminas (liberadas durante el estrés físico y mental) sobre el corazón es reducido o inhibido por metoprolol. Esto significa que metoprolol reduce el aumento habitual en el ritmo cardíaco, gasto cardíaco, contractilidad cardíaca y presión sanguínea producido por el incremento agudo de catecolaminas.

Cuando los niveles de adrenalina endógena son elevados, el metoprolol influye en menor grado sobre el control de la presión sanguínea que los betabloqueantes no selectivos.

En caso de ser necesario, puede administrarse metoprolol en combinación con un agonista beta2 a pacientes con síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva. Cuando se administra junto con un agonista beta2, metoprolol, a dosis terapéuticas, interfiere en menor grado que los betabloqueantes no selectivos sobre la broncodilatación producida por el agonista beta2.

La interferencia de metoprolol sobre la liberación de insulina y el metabolismo de los hidratos de carbono es menor que la de los betabloqueantes no selectivos.

La influencia de metoprolol sobre la respuesta cardiovascular a la hipoglucemia es mucho menor que la de los betabloqueantes no selectivos.

Se ha observado en estudios a corto plazo que metoprolol puede causar un ligero aumento de los triglicéridos y una disminución de los ácidos grasos libres en sangre. En algunos casos, se ha observado un leve descenso de la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aunque en un grado menor que después del tratamiento con betabloqueantes no selectivos. No obstante, en un estudio a largo plazo de varios años de duración, se ha demostrado que los niveles séricos de colesterol total disminuyeron significativamente después del tratamiento con metoprolol.

La calidad de vida se mantiene inalterada o bien mejora durante el tratamiento con metoprolol. En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio se ha observado una mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento con metoprolol.

Se ha observado que el tratamiento con metoprolol en humanos con hipertensión leve a moderada reduce el riesgo de fallecimiento por enfermedad cardiovascular, debido principalmente a la disminución del riesgo de muerte súbita cardiovascular, así como del riesgo de sufrir infartos de miocardio fatales y no fatales e ictus.

Efecto sobre el ritmo cardíaco

En casos de taquicardia supraventricular o fibrilación auricular y en presencia de extrasístoles ventriculares, metoprolol disminuye la frecuencia ventricular y reduce las extrasístoles ventriculares.

Efecto sobre el infarto de miocardio

En pacientes con infarto de miocardio posible o confirmado, metoprolol reduce la mortalidad, debido principalmente a una reducción del riesgo de muerte súbita. Este efecto es presumiblemente debido, en parte, a la prevención de fibrilación ventricular. Se cree que el efecto antiarrítmico se debe a un mecanismo dual: un efecto vagal en la barrera hematoencefálica que ejerce una influencia beneficiosa sobre la estabilidad eléctrica del corazón y un efecto anti-isquémico simpático directo sobre el corazón que ejerce una influencia beneficiosa sobre la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Tanto en el caso de una intervención precoz como tardía, la reducción de la mortalidad se produce también en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular previa, así como en pacientes con diabetes mellitus. Se ha demostrado que metoprolol reduce asimismo el riesgo de reinfartos de miocardio no fatales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la inyección intravenosa, metoprolol se distribuye rápidamente durante 5-10 minutos. Los niveles plasmáticos muestran una relación lineal con la dosis administrada en el rango de dosis de 5-20 mg.

La fijación de metoprolol a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente 5-10%.

Metabolismo y eliminación

Metoprolol sufre un metabolismo oxidativo en el hígado llevado a cabo principalmente por la isoenzima CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, ninguno de los cuales posee efectos betabloqueantes de importancia clínica.

En general, más del 95% de una dosis oral puede recuperarse en orina. Aproximadamente el 5% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada por la orina, llegando este valor hasta el 30% en casos aislados. La vida media de eliminación de metoprolol en plasma es, por término medio, de 3,5 horas (valores extremos: 1 y 9 horas). La velocidad de aclaramiento total es aproximadamente 1 litro/minuto.

Los pacientes de edad avanzada no muestran cambios significativos en la farmacocinética de metoprolol en comparación con los jóvenes. El deterioro de la función renal no afecta a la biodisponibilidad sistémica de metoprolol o a su tasa de eliminación. No obstante, la excreción de los metabolitos es menor. En pacientes con una velocidad de filtración glomerular (GFR) inferior a 5 ml/minuto se observó una acumulación significativa de metabolitos, sin embargo, esta acumulación de metabolitos no aumenta el bloqueo beta.

La farmacocinética de metoprolol está poco afectada por la disminución de la función hepática. No obstante, en pacientes con cirrosis hepática grave o con derivación porta-cava puede aumentar la biodisponibilidad de metoprolol y reducirse su aclaramiento total. Los pacientes con derivación porta-cava tienen un aclaramiento total de aproximadamente 0,3 litros/minuto y valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) hasta 6 veces superiores a los sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Sin hallazgos relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio para inyección y agua para inyección (ampolla).

6.2. Incompatibilidades

La solución para inyección de 1 mg/ml de metoprolol tartrato no debe mezclarse con Macrodex.

6.3. Periodo de validez

Cinco años.

La solución para inyección de 1 mg/ml de metoprolol tartrato debe emplearse en un plazo de 12 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de 5 ml de vidrio de borosilicato incoloro (cumple con Farmacopea Europea, Tipo I).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución para inyección de 1 mg/ml de metoprolol tartrato no debe diluirse. Sin embargo, se pueden añadir 40 ml de la solución (8 ampollas), correspondientes a 40 mg de metoprolol tartrato, a 1000 ml de las siguientes soluciones para infusión: cloruro de sodio al 0,9%, manitol 150 mg/ml, dextrosa 100 mg/ml, dextrosa 50 mg/ml, fructosa 200 mg/ml, azúcar invertido 100 mg/ml, solución de cloruro de sodio compuesta de Ringer, dextrosa con solución de cloruro de sodio compuesta de Ringer y solución de acetato de sodio de Ringer.

Para incompatibilidades y caducidad de la solución diluida, ver secciones 6.2 “Incompatibilidades” y 6.3 “Periodo de validez”, respectivamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milano
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS: 56.989

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: Noviembre 1987
Renovación de la autorización: Agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2021