

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metoprolol Krka Retard 95 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 95 mg de metoprolol succinato equivalentes a 100 mg de metoprolol tartrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

95 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a casi blanco, oval, biconvexo con una ranura en una cara del comprimido (dimensiones 13 mm x 8 mm). En una mitad de la ranura está marcado con una C y en la otra mitad un 3.

La ranura es sólo para facilitar la rotura para tragarlo más fácilmente y no para dividirlo en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

- Hipertensión.
- Angina de pecho.
- Arritmias cardíacas, especialmente incluyendo taquicardia supraventricular, reducción del ritmo ventricular en fibrilación atrial y en extrasístoles ventriculares.
- Problemas funcionales del corazón con palpitaciones.
- Prevención de la muerte cardíaca y reinfarto después de la fase aguda del infarto de miocardio.
- Profilaxis de la migraña.
- Insuficiencia cardíaca sintomática crónica estable con función sistólica del ventrículo izquierdo dañada.

Niños y adolescentes de 6-18 años de edad

- Tratamiento de hipertensión.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Metoprolol Krka Retard comprimidos de liberación prolongada se toma una vez al día, preferiblemente por la mañana.

Metoprolol Krka Retard 95 mg se puede partir a la mitad para facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

Metoprolol Krka Retard comprimidos (o dividido en mitades) no debe ser masticado o aplastado. Debe tragarse junto con al menos medio vaso de líquido.

La ingesta concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad.

La dosis debería ser ajustada individualmente para evitar bradicardia. Lo siguiente es válido como guía:

Hipertensión:

47.5-95 mg de metoprolol succinato (50-100 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

En pacientes que no responden a 95 mg metoprolol succinato (100 mg metoprolol tartrato), la dosis puede ser combinada con otros agentes antihipertensivos, preferentemente diuréticos y antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina, o aumentado a 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Angina de pecho:

95-190 mg metoprolol succinato (100-200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Si fuese necesario, la dosis se puede combinar con nitratos.

Arritmias cardíacas:

95-190 mg metoprolol succinato (100-200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Problemas funcionales del corazón con palpitaciones:

95 mg metoprolol succinato (100 mg metoprolol tartrato) una vez al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Tratamiento preventivo después de infarto de miocardio:

Como dosis de mantenimiento, 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Profilaxis de migraña:

95-190 mg metoprolol succinato (100-200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Tratamiento complementario a los inhibidores de la ECA, diuréticos y posiblemente digitalis en insuficiencia cardíaca sintomática estable:

Los pacientes deben tener un insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda en las últimas 6 semanas y en tratamiento basal esencialmente sin cambios en las últimas 2 semanas.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con beta-bloqueantes a veces puede causar una exacerbación provisional del cuadro sintomático. En algunos casos, es posible continuar el tratamiento o reducir la dosis, y en otros casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento. La iniciación del tratamiento con Metoprolol Krka en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA IV) sólo debe ser realizada por médicos especialmente entrenados en tratamiento de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4).

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clase II:

Se recomienda una dosis inicial para las primeras dos semanas de 23.75 mg metoprolol succinato (25 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Después de dos semanas, la dosis se puede aumentar a 47.5 mg metoprolol succinato (50 mg metoprolol tartrato) una vez al día, y después puede ser doblada cada dos semanas, y la dosis objetivo para tratamiento a plazo largo es de 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clases III-IV:

La dosis inicial recomendada es de 11,88 mg metoprolol succinato (12,5 mg metoprolol tartrato) tomado una vez al día. La dosis debe ser ajustada individualmente, y el paciente debe ser estrechamente vigilado durante el aumento de la dosis, ya que los síntomas de insuficiencia cardíaca se pueden agravar en algunos pacientes. Después de 1-2 semanas, la dosis puede ser elevada a 23,75 mg metoprolol succinato (25 mg metoprolol tartrato) una vez al día. Entonces, tras dos semanas más, la dosis se puede aumentar a 47,5 mg metoprolol succinato (50 mg metoprolol tartrato) una vez al día. En aquellos pacientes que toleran dosis más altas, la dosis puede ser doblada cada dos semanas hasta una dosis máxima de 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) al día.

En caso de hipotensión y/o bradicardia, puede ser necesaria la disminución de la medicación concomitante o bajar la dosis de Metoprolol Krka. La hipotensión inicial no necesariamente significa que la dosis de Metoprolol Krka no pueda ser tolerada en tratamiento crónico, pero la dosis no debe ser aumentada hasta que esta condición haya sido estabilizada, y se puede requerir un control mayor de la función renal, entre otras cosas.

Disfunción renal

La velocidad de eliminación está insignificamente afectada por la función renal, y no es necesario por tanto un ajuste de dosis en disfunción renal.

Disfunción hepática

Habitualmente metoprolol Krka se administra en la misma dosis a pacientes con cirrosis que a pacientes con función hepática normal. Sólo cuando existen señales de insuficiencia muy grave de la función hepática (p. ej. pacientes operados de derivación), se debería considerar una reducción de dosis.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha determinado todavía la seguridad y eficacia de Metoprolol Krka en niños y adolescentes para indicaciones diferentes a la hipertensión. No existe ningún dato disponible.

La dosis inicial recomendada en pacientes hipertenso de ≥ 6 años es 0,48 mg/kg de metoprolol succinato (0,5 mg/kg metoprolol tartrato) una vez al día. La dosis final administrada en miligramos tendrían que ser aproximadamente la más cercana a la dosis calculada en mg/kg. En pacientes que no responden a 0,48 mg/kg metoprolol succinato, la dosis se puede aumentar a 0,95 mg/kg metoprolol succinato (1,0 mg/kg metoprolol tartrato), no superando 47,5 mg metoprolol succinato (50 mg metoprolol tartrato). En pacientes que no responden a 0,95 mg/kg metoprolol succinato, la dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 1,9 mg/kg metoprolol succinato (2,0 mg/kg metoprolol tartrato). No han sido estudiadas en niños y adolescentes dosis por encima de 190 mg metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día.

La eficacia y seguridad de uso en niños < 6 años no han sido estudiadas. Por tanto, no se recomienda a este grupo de edad tomar metoprolol succinato.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a metoprolol, otros betabloqueantes o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y no compensada (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión) y pacientes con tratamiento continuo o intermitente con tratamiento positivo inotrópico actuando mediante agonismo con los receptores beta.

- Bradicardia sintomática o hipotensión. Metoprolol no se debe administrar a pacientes en los que se sospecha infarto de miocardio agudo y ritmo cardiaco de < 45 latidos/min, intervalo PQ > 0.24 segundos o presión arterial sistólica < 100 mmHg.
- En la indicación de insuficiencia cardíaca, los pacientes con presión arterial en decúbito supino por debajo de 100 mmHg repetidamente deben ser reevaluados antes de que se inicie el tratamiento.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado.
- Síndrome de seno enfermo (siempre que no haya marcapasos).
- Enfermedad arterial periférica grave con amenaza de gangrena.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración intravenosa de verapamilo no se debe dar a pacientes tratados con beta-bloqueantes.

Metoprolol puede agravar los síntomas de trastornos circulatorios arteriales periféricos, p. ej. claudicación intermitente, los síntomas de función renal gravemente dañada, condiciones agudas serias con acidosis metabólica y tratamiento concomitante con digitálicos.

En pacientes con angina de Prinzmetal la frecuencia y la extensión de los ataques de angina pueden aumentar debido a la contracción de los vasos coronarios mediada por alfa-receptores. Por esta razón los beta-bloqueantes no selectivos no deben ser utilizados en estos pacientes. Se deben usar con precaución los bloqueantes selectivos de los receptores beta₁.

En asma bronquial u otras enfermedades de pulmón obstructivas crónicas, se debe administrar concomitantemente un tratamiento broncodilatador. Puede ser necesario aumentar la dosis de beta₂-estimulantes.

Durante el tratamiento con Metoprolol Krka el riesgo de interferir con el metabolismo de carbohidratos o enmascarar la hipoglucemia es menor que con los beta-bloqueantes no selectivos.

En muy raras ocasiones, puede agravarse un trastorno de la conducción AV preexistente de grado moderado (que puede dar lugar a un bloqueo AV) .

El tratamiento con betabloqueantes puede agravar el tratamiento de una reacción anafiláctica . El tratamiento con adrenalina en dosis normales no siempre da el efecto terapéutico esperado. Si Metoprolol Krka se da a un paciente con feocromocitoma , se debe considerar el tratamiento con un bloqueador alfa.

Los datos de eficacia/seguridad de los estudios clínicos controlados en insuficiencia cardíaca grave sintomática estable (NYHA clase IV) son limitados. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes por lo tanto, sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia especial y formación en este área (ver sección 4.2) .

Los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática en asociación con infarto agudo de miocardio y angina de pecho inestable fueron excluidos del estudio en el que se basa la indicación de insuficiencia cardíaca. La eficacia/seguridad para el tratamiento del infarto agudo de miocardio en asociación con estas condiciones por lo tanto no ha sido documentado . El uso en insuficiencia cardíaca inestable no compensada está contraindicado.

La interrupción repentina de los beta-bloqueantes, especialmente en pacientes de alto riesgo, puede ser peligrosa y puede agravar la insuficiencia cardíaca crónica, así como aumentar el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita. La retirada de Metoprolol Krka debe, por tanto, si es posible, hacerse gradualmente durante al menos dos semanas cuando la dosis se reduce a la mitad en cada paso, hasta llegar a la dosis final cuando un comprimido de 23,75 mg de metoprolol succinato (25 mg de metoprolol tartrato) se reduce a medio comprimido. La dosis final se debe administrar durante al menos cuatro días antes de la interrupción. Si se presentan síntomas, se recomienda una velocidad de retirada más lenta.

Antes de la cirugía, el anestesista debe ser informado de que el paciente está tomando Metoprolol Krka. No se recomienda interrumpir el tratamiento con betabloqueantes en pacientes sometidos a cirugía. Se debe evitar iniciar el tratamiento agudo de altas dosis de metoprolol en los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, ya que se ha asociado con bradicardia, hipotensión y accidente cerebrovascular incluyendo desenlace fatal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metoprolol es un sustrato del CYP2D6. Los fármacos que inhiben el CYP2D6 pueden tener un efecto en la concentración plasmática de metoprolol. Ejemplos de fármacos que inhiben CYP2D6 son quinidina, terbinafina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, celecoxib, propafenon y difenhidramina. Cuando se inicia el tratamiento con estos fármacos puede que tenga que ser reducida la dosis de Metoprolol Krka en pacientes tratados con Metoprolol Krka.

Se deben evitar las siguientes combinaciones con Metoprolol Krka:

Derivados del ácido barbitúrico: Los barbitúricos (investigado para pentobarbital) inducen el metabolismo de metoprolol por inducción enzimática.

Propafenona: Después de la administración de propafenona a cuatro pacientes en tratamiento con metoprolol, las concentraciones plasmáticas de metoprolol aumentaron 2-5 veces y dos pacientes experimentaron efectos secundarios típicos de metoprolol. La interacción se confirmó en ocho voluntarios sanos. La interacción se explica probablemente por el hecho de que la propafenona, de manera similar a la quinidina, inhibe el metabolismo de metoprolol a través del citocromo P450 2D6. La combinación es probablemente difícil de manejar ya que propafenona también tiene propiedades beta-bloqueantes.

Verapamilo: En combinación con medicamentos beta bloqueantes (descrito para atenolol, propranolol y pindolol) verapamilo puede causar bradicardia y caída de la presión sanguínea. Verapamilo y los beta-bloqueantes tienen efectos inhibitorios aditivos en la conducción AV y la función del nódulo sinusal.

Las siguientes combinaciones con Metoprolol Krka pueden requerir una modificación de la dosis:

Amiodarona: El informe de un caso sugiere que los pacientes tratados con amiodarona pueden desarrollar bradicardia sinusal pronunciada cuando se tratan simultáneamente con metoprolol. Amiodarona tiene una vida media extremadamente larga (sobre 50 días), lo que implica que las interacciones pueden ocurrir durante un largo tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Antiarrítmicos, clase I: Los antiarrítmicos Clase I y los fármacos beta-bloqueantes tienen efectos intrínsecos negativos aditivos, lo que puede resultar en efectos adversos hemodinámicos graves en pacientes con la función ventricular izquierda dañada. Se debe evitar la combinación en “síndrome de disfunción sinusal” y conducción AV patológica. La interacción está mejor documentada para disopiramida.

Medicamentos anti-inflamatorios no-esteroides /antireumáticos: Los AINEs-antiflogísticos han mostrado contrarrestar el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes. Principalmente, se ha estudiado la indometacina. Esta interacción probablemente no ocurre con sulindac. Se ha llevado a cabo un estudio de interacción negativa con diclofenaco.

Glucósidos digitálicos: Los glucósidos digitálicos en asociación con β -bloqueantes, puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y puede inducir a bradicardia.

Difenidramina: Difenidramina disminuye (2,5 veces) el aclaramiento de metoprolol a alfa-hidroxi metoprolol via CYP 2D6 en personas con hidroxilación rápida. Se mejoran los efectos de metoprolol.

Diltiazem: Diltiazem y los beta-bloqueantes tienen efectos inhibidores aditivos en la conducción AV y función del nódulo sinusal. Se ha observado bradicardia pronunciada (informes de casos) durante el tratamiento de combinación con diltiazem.

Epinefrina: Hay aproximadamente diez informes sobre pacientes tratados con receptores beta-bloqueantes no selectivos (incluyendo pindolol y propranolol) que desarrollaron hipertensión y bradicardia pronunciadas después de la administración de epinefrina (adrenalina) . Estas observaciones clínicas se han confirmado en estudios en voluntarios sanos . También se ha sugerido que la epinefrina (adrenalina) en anestésicos locales puede provocar estas reacciones tras la administración intravascular. El riesgo es probablemente menor con beta-bloqueantes cardioselectivos.

Fenilpropanolamina: fenilpropanolamina(norefedrina) en dosis individuales de 50 mg puede aumentar la presión arterial diastólica a valores patológicos en voluntario sanos. Generalmente el propranolol contraresta el aumento de la presión arterial inducido por fenilpropanolamina. Sin embargo, los betabloqueantes pueden provocar reacciones hipertensivas paradójicas en pacientes que toman altas dosis de fenilpropanolamina. Se han descrito un par de casos de crisis hipertensivas durante el tratamiento sólo con fenilpropanolamina.

Quinidina: La quinidina inhibe el metabolismo de metoprolol en los llamados hidroxiladores rápidos (más de 90 % en Suecia) con los niveles en plasma marcadamente elevados y un mayor beta- bloqueo como resultado. La correspondiente interacción podría ocurrir con otros beta-bloqueantes metabolizados por la misma enzima (citocromo P450 2D6).

Clonidina: La reacción hipertensiva cuando se retira repentinamente clonidina puede estar potenciada por los beta-bloqueantes. Si el tratamiento concomitante con clonidina se va a suspender, la medicación con beta- bloqueantes se debe suspender varios días antes de la clonidina.

Rifampicin: Rifampicina puede inducir el metabolismo de metoprolol resultando en una disminución de los niveles en plasma.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros beta-bloqueantes (es decir, gotas para los ojos) o inhibidores de la MAO deben mantenerse bajo estrecha vigilancia. En los pacientes que reciben tratamiento con beta-bloqueantes, la inhalación de anestésicos potencia el efecto cardio-depresivo. Las dosis de antidiabéticos orales pueden tener que ser reajustadas en pacientes que reciben beta bloqueantes. La concentración plasmática de metoprolol puede aumentar cuando la cimetidina o hidralazina se administran simultáneamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Metoprolol Krka sólo debería ser administrado durante embarazo y lactancia cuando su uso esté considerado esencial. En general, los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede estar asociado con un retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto precoz. Se sugiere por tanto que se lleve a cabo una monitorización materno-fetal en mujeres embarazadas tratadas con metoprolol. Los beta-bloqueantes pueden causar bradicardia en el feto y en el recién nacido. Esto se debe considerar si estos medicamentos se prescriben en el último trimestre y en asociación con el parto.

Metoprolol Krka debe ser gradualmente retirado 48-72 horas antes del nacimiento planificado. Si esto no es posible se deben controlar los signos y síntomas de betabloqueo en el recién nacido durante 48-72 horas después del parto (p.ej., complicaciones cardíacas y pulmonares).

Lactancia

Metoprolol se concentra en leche materna en cantidades que se corresponden con aproximadamente tres veces la cantidad encontrada en el plasma de la madre. El riesgo de reacciones dañinas con respecto a la lactancia en el niño parece ser bajo a dosis terapéuticas del medicamento. Sin embargo el niño lactante debe ser controlado para signos de beta-bloqueo.

Fertilidad

No existen datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que pueden ocurrir mareos y fatiga durante el tratamiento con metoprolol, esto se debe considerar cuando se requiera atención estricta, p.ej., cuando se conduzca o manejen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en aproximadamente el 10% de los pacientes y por lo general están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas relacionadas con metoprolol, se presentan a continuación, clasificadas por órganos y frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se ha clasificado de acuerdo con la convención de frecuencias MedDRA.

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $1/100$)
- Raras ($\geq 1/10,000$ a $1/1,000$)
- Muy raras ($< 1/10,000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre				Trombocito		

y del sistema linfático				penia		
Trastornos psiquiátricos			Depresión, pesadillas, alteraciones de sueño	Pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, nerviosismo, ansiedad		Capacidad de concentración alterada
Trastornos del sistema nervioso	Fatiga	mareos, dolor de cabeza	Parestesia	Alteraciones del gusto		Calambres musculares
Trastornos oculares				Alteraciones visuales, ojos secos y/o irritados		Síntomas como conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto				acúfenos		
Trastornos cardiacos		Frío periférico en las extremidades, bradicardia, palpitaciones	Agravamiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico en pacientes con infarto agudo de miocardio	Prolongación del tiempo de conducción AV, arritmias cardiacas		Gangrena en pacientes con trastornos vasculares periféricos graves
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Respiración entrecortada cuando se realiza una actividad física	Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o problemas asmáticos			Rinitis
Trastornos gastrointestinales		Náusea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento				Boca seca
Trastornos hepatobiliares				Transaminasas elevadas		Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacciones de hipersensibilidad en la piel	Psoriasis agravada, reacciones de		

				fotosensibilidad, hiperdrosis, pérdida de pelo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción reversible de la libido		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor de pecho, edema, aumento de peso			

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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Toxicidad

En un adulto 7.5g causaron intoxicación letal. En un niño de 5 años 100 mg no ocasionaron síntomas después del lavado gástrico. 450 mg en un niño de 12 años y 1,4g en un adulto resultaron en una intoxicación moderada, en un adulto 2,5 g causaron una intoxicación grave y en un adulto 7,5 mg causaron una intoxicación muy grave.

Síntomas

Los síntomas cardiovasculares son los más importantes, pero en algunos casos, especialmente en niños y adolescentes, pueden dominar los síntomas del SNC y la depresión respiratoria: Bradicardia, bloqueo AV I-III, prolongación del intervalo QT (casos excepcionales), asistolia, hipotensión, perfusión periférica pobre, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, depresión respiratoria, apnea. Otros: fatiga, confusión, inconsciencia, temblor sutil, calambres, perspiración, parestesia, broncoespasmo, náusea, vómitos, posibilidad de espasmos esofágicos, hipoglucemia (especialmente en niños) o hiperglucemia, hiperpotasemia, efectos en los riñones y síndrome miasténico transitorio. La ingestión concomitante de alcohol, antihipertensivos, quinidina o barbitúricos puede agravar la situación del paciente. Los primeros signos de sobredosis pueden ser vistos de 20 minutos a 2 horas tras la ingestión.

Tratamiento

Se debe tratar al paciente en una instalación que pueda proporcionar medidas adecuadas de apoyo, seguimiento y supervisión.

Si está justificado, se puede utilizar lavado gástrico y/o el carbón activado.

Atropina, fármacos adrenoestimulantes o marcapasos para el tratamiento de trastornos de la conducción y bradicardia.

Se deben tratar la hipotensión, insuficiencia cardiaca aguda y el shock con una expansión adecuada de volumen, administración de glucagón (si fuese necesario seguido de una perfusión intravenosa de

glucagón), administración intravenosa de fármacos estimulantes de receptores adrenérgicos como la dobutamina, con la adición de agonistas del receptor α_1 en vasodilatación. También se debe considerar el uso intravenoso de Ca^{2+} .

Se deben hacer con muy amplia indicación la intubación y ventilación mecánica. El marcapasos es una opción. En parada circulatoria en relación con la sobredosis, se podrían requerir medidas de reanimación durante varias horas.

El broncoespasmo por lo general se puede revertir con broncodilatadores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes selectivos, ATC: C07AB02.

El metoprolol es un bloqueante selectivo de los receptores β_1 , es decir, metoprolol afecta a los receptores β_1 del corazón en dosis más bajas que las necesarias para afectar a los receptores β_2 en los vasos periféricos y los bronquios. La selectividad para metoprolol es dependiente de la dosis, pero, como la concentración plasmática máxima de esta forma farmacéutica es significativamente menor en comparación con la misma dosis con comprimidos normales, se obtiene un mayor grado de selectividad β_1 con la forma de farmacéutica de liberación prolongada.

Metoprolol no tiene ningún efecto beta-estimulante y tiene poco efecto estimulante en membrana. Los beta-bloqueantes tienen efecto cronotrópico e inotrópico negativo.

El tratamiento con metoprolol reduce el efecto de las catecolaminas en asociación con la tensión física y psíquica y conduce a una menor frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial. En situaciones de estrés con un aumento de la liberación de adrenalina de las glándulas suprarrenales, metoprolol no impide la dilatación vascular fisiológica normal. En dosis terapéuticas, metoprolol tiene menos efecto contráctil en los músculos bronquiales que los beta-bloqueantes no selectivos. Esta propiedad permite el tratamiento de pacientes con asma bronquial y otras enfermedades pulmonares obstructivas pronunciadas con metoprolol en combinación con estimulantes de los receptores β_2 . Metoprolol influye en la liberación de insulina y el metabolismo de hidratos de carbono en menor medida que los beta-bloqueantes no selectivos y por lo tanto también puede ser administrado a pacientes con diabetes mellitus. La reacción cardiovascular en hipoglucemia, p.ej., taquicardia, está menos influenciada por metoprolol y el retorno del nivel de azúcar en sangre a la normalidad es más rápido que para los betabloqueantes no selectivos.

En la hipertensión, el metoprolol reduce la presión arterial de manera significativa durante más de 24 horas tanto acostado como en posición vertical, así como durante el ejercicio. En el tratamiento con metoprolol se observa inicialmente un aumento en la resistencia vascular periférica. En el tratamiento a largo plazo, sin embargo, la disminución en la presión sanguínea puede ser debida a una disminución en la resistencia vascular periférica y un gasto cardíaco sin cambios.

Población pediátrica

En 144 pacientes pediátricos (de 6 a 16 años de edad) con hipertensión principalmente esencial, metoprolol ha demostrado en un estudio de 4 semanas que reduce la presión arterial sistólica con 5,2 mmHg con 0,2 mg / kg ($p = 0,145$), 7,7 mm de Hg para 1,0 mg / kg ($p = 0,027$) y 6,3 mmHg para 2,0 mg / kg dosis ($p = 0,049$), con un máximo de 200 mg/día en comparación con 1,9 mmHg en el grupo placebo. Para la presión arterial diastólica, esta reducción fue de 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) y 2,1 mmHg,

respectivamente. No se observaron diferencias aparentes en la reducción de la presión arterial según la edad, el estadio de Tanner o raza.

Metoprolol reduce el riesgo de muertes cardiovasculares en hombres con hipertensión moderada/grave. No existe ningún desequilibrio en el balance electrolítico.

Efecto en la insuficiencia cardíaca crónica

En MERIT-HF, un estudio de supervivencia con 3991 pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) y disminución de la fracción de eyección ($\leq 0,40$), metoprolol ha demostrado aumentar la supervivencia y reducir el número de hospitalizaciones. En el tratamiento a largo plazo los pacientes experimentan una mejoría general de los síntomas (clase New York Heart Association y la puntuación Global de Evaluación de Tratamiento).

Además, se ha demostrado que el tratamiento con metoprolol aumenta la fracción de eyección y reduce los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo..

En taquiarritmias el efecto del aumento de la actividad simpática se bloquea y esto da una frecuencia cardíaca más baja principalmente por la automatización reducida en las células marcapasos, pero también a través de un tiempo de conducción supraventricular prolongado. Metoprolol reduce el riesgo de reinfarto y muerte cardíaca, especialmente la muerte súbita después de un infarto de miocardio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Metoprolol Krka Retard comprimidos de liberación prolongada se compone de esferas micro-encapsuladas de succinato de metoprolol, y cada esfera es una unidad de depósito separada. Cada esfera se recubre con una membrana polimérica, que controla la velocidad de liberación del fármaco. El comprimido se desintegra rápidamente en contacto con el fluido por lo que las esferas se dispersan sobre una superficie grande en el tracto gastrointestinal. La liberación es independiente del pH del líquido que le rodea y continúa con una velocidad prácticamente constante durante aproximadamente 20 horas. La forma farmacéutica da una concentración en plasma constante y duración del efecto de incluso 24 horas.

La absorción es completa después de la administración oral y la sustancia se absorbe a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, también en el colon. La biodisponibilidad de Metoprolol Krka es de 30-40%. El metoprolol se metaboliza en el hígado, principalmente por la CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, aunque ninguno tiene un efecto beta-bloqueante de importancia clínica. El metoprolol se excreta a aproximadamente el 5% en forma inalterada por el riñón, la dosis restante en forma de metabolitos.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de metoprolol en pacientes hipertensos pediátricos de 6-17 años es similar a la farmacocinética descrita anteriormente en los adultos. El aclaramiento oral aparente (CL/ F) aumentó linealmente con el peso corporal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen otros datos preclínicos relevantes a parte de los ya mencionados en otros apartados de esta ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de comprimido

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Laurilsulfato sódico
Polisorbato 80
Glicerol
Hidroxipropilcelulosa
Etilcelulosasa
Estearil fumarato sódico

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister (PVC/PE/PVDC- Al): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

95 mg comprimidos: 81030

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

Fecha primera autorización: Junio 2016

Fecha renovación autorización: Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020