

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beloken Retard 95 mg comprimidos de liberación prolongada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Beloken Retard 95 mg contiene 95 mg de metoprolol succinato (equivalente a 100 mg de metoprolol tartrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

El comprimido de Beloken Retard 95 mg es de color blanco a blanquecino, circular con un diámetro de 10 mm, ranurado por una cara y con la marca A/mS en la otra cara. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

- Hipertensión arterial esencial.
- Angina de pecho.
- Arritmias cardíacas, especialmente taquicardia supraventricular.
- Tratamiento de mantenimiento después del infarto de miocardio.
- Trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones.
- Profilaxis de la migraña.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Beloken Retard 95 mg está indicado para la administración de una sola dosis diaria. Este medicamento puede ser fraccionado para facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales, no siendo por tanto adecuado para administrar dosis menores de 95 de metoprolol succinato (100 mg de metoprolol tartrato).

##### Hipertensión

La dosis recomendada en pacientes con hipertensión leve a moderada es de 47,5-95 mg de metoprolol succinato (50-100 mg de metoprolol tartrato) una vez al día. En pacientes que no respondan a 95 mg de metoprolol succinato (100 mg de metoprolol tartrato), puede ser necesario incrementarla hasta 190 mg de metoprolol succinato (200 mg metoprolol tartrato) una vez al día y/o añadir otros agentes antihipertensivos.

##### Angina de pecho

La dosis recomendada es de 95-190 mg de metoprolol succinato (100-200 mg de metoprolol tartrato) al día administrados en una sola toma. Si fuera necesario, Beloken Retard puede combinarse con otros fármacos antianginosos.

##### Arritmias cardíacas

La dosis recomendada es de 95-190 mg de metoprolol succinato (100-200 mg de metoprolol tartrato) al día administrados en una sola toma.

#### Tratamiento de mantenimiento después del infarto de miocardio

Se ha observado que el tratamiento a largo plazo con dosis de 190 mg de metoprolol succinato (200 mg de metoprolol tartrato) al día administrados en una sola toma reduce el riesgo de reinfarcto (incluso en pacientes con diabetes mellitus).

#### Trastornos funcionales cardíacos con palpitaciones

La dosis recomendada es de 95 mg de metoprolol succinato (100 mg de metoprolol tartrato) diarios, administrados en una sola dosis. De ser necesario la dosis puede ser aumentada hasta 190 mg de metoprolol succinato (200 mg de metoprolol tartrato).

#### Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 95-190 mg de metoprolol succinato (100-200 mg de metoprolol tartrato) al día, administrados en una sola toma.

#### *Uso en pacientes con la función renal alterada*

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

#### *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 existen signos de deterioro grave de la función hepática (por ejemplo, en pacientes con anastomosis hepáticas), debería 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*

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica adecuada para esta población. Beloken Retard 95 mg no debe fraccionarse para dividir la dosis (ver sección 3).

### **Forma de administración**

Este medicamento puede ser tomado con o sin alimentos. Deben ser ingeridos con la ayuda de líquidos. Los comprimidos de Beloken Retard o sus mitades no deben ser masticados ni triturados.

### **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 descompensada e inestable (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión) y pacientes con terapia inotrópica continua o intermitente que actúe por agonismo con los receptores beta;

Bradycardia sinusal clínicamente relevante, síndrome del seno enfermo, (a menos que tenga implantado un marcapasos permanente) shock cardiogénico;

Metoprolol no debe administrarse a pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio con un ritmo cardíaco  $< 45$  latidos/min, un intervalo P-Q  $> 0,24$  segundos o una 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 verapamilo por vía intravenosa a pacientes tratados con betabloqueantes.

En general, cuando se esté tratando a pacientes con asma, deberá administrarse una terapia concomitante con un beta2-agonista (comprimidos y/o inhalación). Puede ser necesario ajustar (aumentar) la dosis del beta2-agonista al iniciar el tratamiento con Beloken Retard. El riesgo de interferencia de este medicamento con los receptores beta2 es, no obstante, menor que con formulaciones de comprimidos convencionales de antagonistas beta1 selectivos.

Durante el tratamiento con este medicamento, el riesgo de interferencia con el metabolismo de los hidratos de carbono o el enmascaramiento de la hipoglucemia es probablemente menor que durante el tratamiento con formulaciones de comprimidos convencionales de antagonistas beta1 selectivos y mucho menor que 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 (que podría conducir a un bloqueo A-V).

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

Este medicamento puede agravar los síntomas de trastornos circulatorios arteriales periféricos.

En caso de prescribir este medicamento a un paciente con feocromocitoma, deberá administrarse conjuntamente con un alfabloqueante.

La retirada brusca del bloqueo beta es peligrosa, especialmente en pacientes de alto riesgo y, por tanto, no debe ser llevada a cabo.

Si existe la necesidad de interrumpir el tratamiento con Beloken Retard, esto se realizará preferentemente de forma gradual durante al menos dos semanas, reduciendo la dosis a la mitad de forma escalonada hasta la dosis final de 11,88 mg de metoprolol succinato (12,5 mg de metoprolol tartrato).

La dosis final deberá ser tomada durante al menos 4 días antes de la interrupción del tratamiento. Si se produjeran síntomas, se recomienda una tasa de retirada más lenta. La retirada súbita del betabloqueante puede agravar la insuficiencia cardíaca crónica y también aumentar el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita.

Antes de una intervención quirúrgica, deberá informarse al anestesista que el paciente recibe tratamiento con Beloken Retard. No se recomienda interrumpir 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 mayor gravedad.

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

#### *Advertencias sobre excipientes*

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 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, puede 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 verapamilo y diltiazem. En pacientes tratados con betabloqueantes, debe evitarse la administración intravenosa de antagonistas del calcio del tipo 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 cardiodepresivo.

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

Bajo determinadas condiciones, cuando se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, 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**

Este medicamento no debe utilizarse 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 como 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 lactante, si la madre está tratada con metoprolol a dosis terapéuticas habituales.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los pacientes deben comprobar su reacción al medicamento 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 son generalmente leves y reversibles. Se ha informado de los siguientes acontecimientos como acontecimientos adversos ocurridos durante el curso de ensayos clínicos o bien durante el uso rutinario, mayoritariamente con los comprimidos convencionales de Beloken (metoprolol tartrato). 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, hipotensión postural (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 aurículo-ventricular 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 hepato biliares*

Raros: Alteraciones en 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: Alteraciones 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: Erupciones cutáneas (en forma de urticaria psoriasiforme y lesiones cutáneas distróficas), aumento de la sudoración.

Raros: Caída del cabello.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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.

Si fuese necesario, puede realizarse un lavado gástrico y/o administrar carbón activado.

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

La hipotensión, la insuficiencia cardiaca 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- $\alpha_1$  añadidos en presencia de vasodilatación. Se puede considerar también el uso intravenoso de  $\text{Ca}^{2+}$ .

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 selectivo, 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, metoprolol interfiere en menor grado sobre el control de la presión sanguínea que los betabloqueantes no selectivos.

Se ha demostrado que Beloken Retard permite alcanzar unos perfiles plasmáticos, concentración-tiempo y un efecto (bloqueo de los beta1) uniformes durante 24 horas, en contraste con las formulaciones de comprimidos convencionales de bloqueantes beta1 selectivos, incluyendo las formulaciones de metoprolol tartrato.

Debido a que no se producen picos pronunciados en la concentración plasmática, se obtiene una mejor selectividad clínica beta1 con la formulación de este medicamento en comparación con las formulaciones de comprimidos convencionales de bloqueantes beta1 selectivos. Asimismo, el riesgo potencial de efectos secundarios relacionados con las concentraciones plasmáticas máximas, tales como bradicardia y fatiga de las extremidades inferiores, se minimiza.

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

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

La interferencia de este medicamento 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 Beloken Retard 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 con los betabloqueantes no selectivos. En un estudio a largo plazo de varios años de duración, los niveles de colesterol total sérico, no obstante, disminuyeron de forma significativa.

La calidad de vida se mantiene o mejora durante el tratamiento con este medicamento. En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio se ha observado una mejoría en la calidad de vida después del tratamiento con metoprolol. Además, este medicamento ha mostrado mejorar la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

#### *Efecto sobre la hipertensión*

Este medicamento reduce la presión sanguínea elevada tanto en posición supina como de pie. El inicio del tratamiento con metoprolol puede dar lugar a un aumento inicial de corta duración (unas pocas horas), clínicamente insignificante, de las resistencias periféricas que rápidamente se normalizan. Durante el tratamiento a largo plazo la resistencia total periférica puede incluso reducirse, debido a la reversión de la hipertrofia de las arterias. Se ha observado también que el tratamiento antihipertensivo prolongado con metoprolol reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la función diastólica ventricular izquierda, así como el llenado del ventrículo izquierdo.

En un estudio de 4 semanas en 144 pacientes pediátricos (6 a 16 años de edad) con hipertensión esencial primaria, se ha demostrado que Beloken Retard reduce la presión arterial sistólica en 5,2 mmHg con dosis de 0,2 mg/kg ( $p=0,145$ ), 7,7 mmHg con 1,0 mg/kg ( $p=0,027$ ) y 6,3 mmHg con 2,0 mg/kg ( $p=0,049$ ) con un máximo de 200 mg/día en comparación con 1,9 mmHg con 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 relacionadas con la edad, estadio de Tanner o etnia.

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

#### *Efecto en la angina de pecho*

En pacientes con angina de pecho, metoprolol reduce la frecuencia, la duración y la gravedad de las crisis anginosas y de los episodios de isquemia asintomática y aumenta la capacidad física de trabajo.

#### *Efecto sobre el ritmo cardíaco*

En caso de taquicardia supraventricular o fibrilación auricular y en presencia de extrasístoles ventriculares, este medicamento 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 la 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 es debido a un mecanismo dual: un efecto vagal en la barrera hematoencefálica ejerciendo una influencia beneficiosa sobre la estabilidad eléctrica del corazón y un efecto antiisquémico simpático directo sobre el corazón que influye de forma beneficiosa sobre la

contractilidad, frecuencia cardíaca y 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 y en pacientes con diabetes mellitus.

Se ha demostrado que metoprolol reduce asimismo el riesgo de reinfarto de miocardio no mortal.

#### *Efecto sobre los trastornos cardíacos con palpitaciones*

Este medicamento es adecuado para el tratamiento de los trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones.

#### *Efecto sobre la migraña*

Este medicamento es adecuado para el tratamiento profiláctico de la migraña.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción y distribución

Beloken Retard es completamente absorbido tras la administración oral. Debido a un marcado efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad sistémica de metoprolol en una dosis oral única es aproximadamente un 50%. La biodisponibilidad se reduce aproximadamente en un 20-30% con la formulación de liberación prolongada en comparación con los comprimidos convencionales, no obstante se ha demostrado que esto carece de significación respecto a la eficacia clínica, ya que el área bajo la curva de efecto (AUEC) para la frecuencia cardíaca es idéntica a la obtenida con comprimidos convencionales. La fijación de metoprolol a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente, un 5-10%.

Los comprimidos de liberación prolongada de este medicamento consisten en varios centenares de pellets que contienen metoprolol succinato. Cada pellet está recubierto con una membrana polimérica que controla la velocidad de liberación de metoprolol.

El comprimido se desintegra rápidamente después de la ingestión de forma que los pellets se dispersan en el tracto gastrointestinal y se libera metoprolol de forma continua durante aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de metoprolol es, por término medio, de 3,5 horas (ver “Metabolismo y eliminación”). Así, se alcanza una concentración plasmática de metoprolol uniforme durante un intervalo de dosis de 24 horas. La velocidad de liberación es independiente de factores fisiológicos tales como pH, alimentos y peristaltismo.

### Metabolismo y eliminación

Metoprolol es metabolizado por vía oxidativa 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, aproximadamente el 95% de una dosis oral puede recuperarse en orina. Alrededor del 5% de la dosis administrada es excretada como fármaco inalterado por vía renal, pudiendo alcanzar esta cifra hasta un 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 tasa de aclaramiento total es aproximadamente 1 l/min.

En pacientes de edad avanzada no se observan cambios significativos en la farmacocinética de metoprolol en comparación con pacientes jóvenes. El deterioro de la función renal ejerce una escasa influencia sobre la biodisponibilidad sistémica de metoprolol o en su velocidad de eliminación. No obstante, la excreción de metabolitos es menor. En pacientes con una tasa de filtración glomerular (GFR) inferior a 5 ml/min se observó una acumulación significativa de metabolitos, sin embargo, dicha acumulación de metabolitos no se manifestó en un aumento del bloqueo beta.

La farmacocinética de metoprolol está poco afectada por la disminución de la función hepática. No obstante, en pacientes con cirrosis hepática grave y anastomosis porta-cava, la biodisponibilidad de metoprolol puede aumentar y reducirse el aclaramiento total. En pacientes con anastomosis porta-cava se determinó un aclaramiento total de aproximadamente 0,3 l/min y valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) hasta 6 veces superiores que en sujetos sanos.

El perfil farmacocinético del metoprolol en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad es similar a la farmacocinética previamente descrita en adultos. El aclaramiento aparente del metoprolol oral (CL/F) aumenta de forma linear en función del peso corporal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Sin hallazgos relevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, celulosa microcristalina (E460), parafina, macrogol 6000, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio (E171).

### **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 de aluminio/PVC conteniendo 30 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **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: 61.506

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

Primera autorización: Julio 1998

Renovación de la autorización: Abril 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2021