

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopresor 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

100 mg de metoprolol tartrato.

Excipientes con efecto conocido:

0,2 mg de aceite de ricino polioxietileno

(hidroxiestearato de macroglicerol)..

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos biconvexos, redondos, blancos y ranurados en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión: en régimen monoterápico o en combinación con otros antihipertensores.
- Angina de pecho: para la profilaxis prolongada.
- Arritmias cardíacas: en particular taquicardias supraventriculares.
- Hipertiroidismo: como medicación adicional.
- Profilaxis de la migraña

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

Población General:

La posología se adaptará a cada paciente. Puede tomarse como guía el siguiente esquema posológico:

- Hipertensión: la dosis diaria por vía oral es de 100 a 200 mg por la mañana o distribuidos en dos tomas (por la mañana y por la noche). En caso necesario puede aumentarse la dosis hasta 400 mg o prescribirse además otro antihipertensivo (ver sección 4.1).
- Angina de pecho: la dosis diaria por vía oral es de 100 a 200 mg, fraccionados en dos tomas. En caso necesario puede incrementarse la dosis hasta 400 mg.
- Arritmias cardíacas: la dosis diaria por vía oral es de 100 a 150 mg repartidos en dos o tres tomas. Si es preciso la dosis puede aumentarse hasta 300 mg.
- Hipertiroidismo: la dosis diaria por vía oral es de 150 a 200 mg (hasta 400 mg) diarios fraccionados en tres o cuatro tomas.
- Prevención de la migraña: la dosis diaria por vía oral es de 100 mg en una dosis única por la mañana; si fuera necesario puede aumentarse la dosis diaria a 200 mg, dadas en 2 dosis (mañana y noche).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática puede incrementarse los niveles sanguíneos de Lopresor. El tratamiento con Lopresor debe iniciarse a dosis bajas e ir incrementando la dosis de forma gradual con precaución y en función de la respuesta clínica (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada pero debe darse con precaución en estos pacientes debido al incremento de probabilidad de reacciones adversas (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios en niños. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Lopresor en pacientes pediátricos.

Forma de Administración:

Los comprimidos deben trarse sin masticar con ayuda de un vaso de agua.

Lopresor debe tomarse de una forma estandarizada en relación con las comidas. Si el médico recomienda al paciente la toma de Lopresor antes del desayuno o con el desayuno, el paciente debe continuar tomando Lopresor de la misma forma todos los días mientras dure el tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a metoprolol y derivados o a cualquiera de los excipientes de la formulación; hipersensibilidad a otros beta-bloqueantes (puede producirse sensibilidad cruzada)
- Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Bradicardia sinusal clínicamente relevante (frecuencia cardíaca menor de 45-50 latidos/minuto)
- Enfermedad del nodo sinusal
- Trastornos graves de la circulación arterial periférica
- Shock cardiogénico
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4)
- Hipotensión
- Asma bronquial grave y antecedentes de broncoespasmo grave
- En pacientes con infarto de miocardio que tengan una frecuencia cardíaca de menos de 45 a 50 latidos/minuto, un intervalo P-R mayor de 0,24 segundos, una presión sanguínea sistólica de menos de 100 mmHg y/o insuficiencia cardíaca grave

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades broncoespásticas

En general, los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deben ser tratados con beta-bloqueantes, incluido Lopresor. Sin embargo, debido a su relativa cardioselectividad, Lopresor puede administrarse con precaución a pacientes con enfermedades broncoespásticas leves o moderadas que no responden o no pueden tolerar otros tratamientos. Dado que la selectividad beta1 no es absoluta, se debe administrar un agonista beta2 concomitantemente y utilizarse la dosis de Lopresor más baja posible.

Pacientes diabéticos

Lopresor debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus, especialmente aquellos que utilizan insulina u otros antidiabéticos orales (ver sección 4.5). Los pacientes diabéticos deben ser advertidos que los fármacos beta-bloqueantes, incluido Lopresor, pueden enmascarar la taquicardia producida por la hipoglucemia; sin embargo, otras manifestaciones de la hipoglucemia como mareos y sudoración pueden no desaparecer de forma significativa y puede aumentar la sudoración.

Sistema cardiovascular

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva deben estar estabilizados antes de comenzar el tratamiento con metoprolol (ver sección 4.3).

Debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes, incluido Lopresor, sobre la conducción aurículoventricular, éstos deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo aurículoventricular de primer grado (ver sección 4.3).

Si el paciente desarrolla un aumento de la bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50 ó 55 latidos/minuto), la dosis debe reducirse gradualmente o suspender el tratamiento lentamente (ver sección 4.3).

Infarto de miocardio

Si se produce una hipotensión significativa en pacientes con infarto de miocardio se debe interrumpir el tratamiento con Lopresor y evaluar cuidadosamente el estado hemodinámico del paciente y la isquemia miocárdica. Puede requerirse una monitorización hemodinámica intensiva e instituir un tratamiento adecuado. Si la hipotensión viene asociada con una bradicardia significativa o bloqueo aurículoventricular, se aplicará un tratamiento dirigido a revertir estos síntomas.

Trastornos circulatorios periféricos

Lopresor debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos de la circulación arterial periférica (p.ej enfermedad o fenómeno de Raynaud o claudicación intermitente) ya que el tratamiento con beta-bloqueantes puede agravar estos trastornos (ver sección 4.3).

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma conocido o sospechado, Lopresor debe darse en combinación con un alfa-bloqueante y solamente después de haber iniciado una terapia con un alfa bloqueante (ver sección 4.3).

Anestesia e Intervenciones Quirúrgicas

La terapia con beta-bloqueantes administrados de forma crónica no debe retirarse de forma rutinaria antes de una cirugía mayor. La capacidad alterada del corazón para responder a la estimulación refleja adrenérgica puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de los procedimientos quirúrgicos. Los beneficios de continuar un tratamiento con beta-bloqueantes, incluido Lopresor, deben valorarse en cada paciente frente al riesgo de suspenderlo. Si un paciente tratado con Lopresor precisa anestesia general, el anestésico debe ser informado de que el paciente está utilizando un beta-bloqueante. Se debe utilizar un anestésico con el menor efecto cardiodepresor (ver sección 4.5). Si es necesario suspender el tratamiento con el beta-bloqueante, incluido Lopresor antes de la cirugía, debe hacerse gradualmente y finalizarse unas 48 horas antes de administrar el anestésico general.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento con Lopresor no debe suspenderse en ningún caso de forma brusca, siendo esto especialmente importante en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. El paciente debe ser informado sobre los riesgos de la suspensión o interrupción del tratamiento sin el consejo de su médico. Para prevenir la exacerbación de la angina de pecho, la dosis debe reducirse gradualmente durante 1-3 semanas y si es necesario iniciar un tratamiento de sustitución al mismo tiempo.

Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas provocadas por otros medicamentos pueden ser especialmente graves en pacientes que utilizan beta-bloqueantes y pueden ser resistentes a dosis normales de adrenalina. Siempre que sea posible, deben evitarse los beta-bloqueantes, incluido Lopresor, en pacientes que tengan un riesgo aumentado de anafilaxis.

Angina de Prinzmetal

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y duración de los ataques de angina en pacientes con angina de Prinzmetal (variante de la angina de pecho). Bloqueantes relativamente selectivos de los receptores beta-1 como Lopresor pueden ser utilizados en estos pacientes per siempre con sumo cuidado.

Tirotoxicosis

Los beta-bloqueantes enmascaran algunos de los signos clínicos de tirotoxicosis. Por tanto, cuando se administre Lopresor a pacientes que tengan o presenten riesgo de presentar tirotoxicosis, las funciones tiroidea y cardíaca deben controlarse estrechamente.

Síndrome oculomucocutáneo

El síndrome oculomucocutáneo completo no se ha comunicado con Lopresor. Sin embargo, sí se ha producido alguno de los síntomas de este síndrome (ojos secos sólo u ocasionalmente, con rash cutáneo). En la mayoría de los casos los síntomas desaparecieron cuando se retiró el tratamiento con Lopresor. Los pacientes deben ser controlados por si aparecen efectos oculares. Si se producen estos efectos, debe considerarse la suspensión del tratamiento con Lopresor.

Interacciones

Un bloqueante de los canales del calcio del tipo de verapamilo (fenilalquilamina) no debe administrarse intravenosamente a pacientes tratados con Lopresor ya que hay un riesgo de paro cardíaco (Ver sección 4.5).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia Hepática

Metoprolol tiene un efecto importante de primer paso hepático y se elimina principalmente por metabolismo hepático (ver sección 5.2). Por tanto, una insuficiencia hepática puede aumentar la biodisponibilidad sistémica de metoprolol y reducir el aclaramiento total, lo que producirá un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que una disminución excesiva de la presión sanguínea o de la frecuencia cardíaca puede reducir el aporte sanguíneo a órganos vitales hasta niveles no adecuados.

Excipientes

Este medicamento por contener aceite de ricino polioxietilenado puede provocar molestias de estómago y diarrea.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que se deben considerar

Interacciones que alteran el efecto de metoprolol

Otros fármacos antihipertensivos

Los efectos de Lopresor y otros fármacos antihipertensivos sobre la presión sanguínea son normalmente aditivos. Los pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores de catecolaminas, otros beta-bloqueantes (inclusive aquellos en forma de colirio, tales como timolol) o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), deben ser controlados estrechamente. Además, teóricamente, hay posibilidad de que se produzca una hipertensión significativa hasta 14 días después de haber interrumpido la administración concomitante con un IMAO irreversible.

Bloqueantes de los canales del calcio

La administración concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos con bloqueantes de los canales del calcio puede producir una reducción aditiva de la contractilidad miocárdica debido a los efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Los pacientes que tomen un bloqueante de los canales del calcio del tipo verapamilo en combinación con Lopresor deberían ser cuidadosamente monitorizados.

Fármacos antiarrítmicos

Los beta-bloqueantes pueden potenciar el efecto inotrópico negativo de los medicamentos antiarrítmicos y su efecto sobre el tiempo de conducción auricular. Particularmente, en pacientes con alteración en nodo

simusal pre-existente, la administración concomitante de amiodarona puede producir un efecto electrofisiológico aditivo incluyendo bradicardia, paro cardíaco y bloqueo auriculoventricular. Fármacos antiarrítmicos como la quinidina, tocinida, procainamida, ajmalina amiodarona, flecainida y disopiramida pueden potenciar los efectos de Lopresor sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

Nitroglicerina

Nitroglicerina puede aumentar el efecto hipotensor de Lopresor.

Anestésicos generales

Algunos anestésicos por inhalación pueden aumentar el efecto cardiodepresor de los beta-bloqueantes (ver sección 4.4).

Inhibidores CYP2D6

Inhibidores potentes de este enzima pueden aumentar la concentración plasmática de metoprolol. Una fuerte inhibición del CYP2D6 puede imitar el fenotipo de un metabolizador lento (ver sección 5.2). Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre un inhibidor potente del CYP2D6 con metoprolol. Potentes inhibidores del CYP2D6 conocidos de acción clínicamente significativa son antidepresivos como fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropion, clomipramina, desipramina, antipsicóticos como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, tioridazina, antiarrítmicos como quinidina o propafenona, antiretrovirales como ritonavir, antihistamínicos como difenhidramina, antimaláricos como hidroxicloroquina o quinidina, antifúngicos como terbinafina.

Hidralazina

El uso concomitante de hidralazina puede inhibir el metabolismo presistémico de metoprolol e incrementar las concentraciones de metoprolol.

Glicósidos digitálicos

El uso concomitante de glicósidos digitálicos puede provocar una bradicardia excesiva y/o aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular. Se recomienda monitorizar la frecuencia cardíaca y el intervalo PR.

Simpaticomiméticos

El uso concomitante de simpaticomiméticos tales como la adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina y derivados de xantina (p.ej. antitusígenos, gotas nasales o colirios) pueden aumentar la respuesta presora, produciendo una hipertensión por inhibición mutua de sus efectos terapéuticos. Sin embargo, esto es menos probable que ocurra con dosis terapéuticas de fármacos selectivos beta1 que con beta-bloqueantes no selectivos.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores COX-2 con betabloqueantes puede disminuir el efecto antihipertensivo del metoprolol, posiblemente como resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales y retención de fluidos y sodio causado por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Inductores de enzimas hepáticas

Los fármacos inductores enzimáticos pueden modificar las concentraciones plasmáticas de metoprolol. Por ejemplo, la concentración plasmática de metoprolol disminuye con rifampicina.

Interacciones que alteran el efecto de otros fármacos

Fármacos anti-adrenérgicos

El efecto antihipertensivo de los bloqueantes alfa-adrenérgicos tales como la guanetidina, betanidina, reserpina, alfa-metildopa o clonidina puede potenciarse con el beta-bloqueante. Los bloqueantes beta-adrenérgicos puede también potenciar la hipotensión ortostática de la primera dosis de prazosina, probablemente al evitar la taquicardia refleja. Por el contrario, los bloqueantes beta adrenérgicos pueden también potenciar la respuesta hipertensiva de la retirada de clonidina en pacientes que recibían tratamiento concomitante de clonidina y bloqueantes beta-adrenérgicos. Si un paciente está en tratamiento

concomitante con clonidina y Lopresor y debe suspenderse el tratamiento con clonidina, el tratamiento con Lopresor debe suspenderse unos días antes de retirar la clonidina.

Fármacos antidiabéticos e Insulina

Los beta-bloqueantes pueden interferir con la respuesta hemodinámica fisiológica a la hipoglicemia y producir un aumento de la presión sanguínea asociada con bradicardia grave. En pacientes diabéticos que utilizan insulina, el tratamiento con beta-bloqueantes puede estar asociado con un aumento o una prolongación de la hipoglucemia. Los beta-bloqueantes pueden también antagonizar los efectos hipoglucémicos de las sulfonilureas. El riesgo de que se produzca este efecto con un fármaco selectivo beta1 como Lopresor es menor que con un beta-bloqueante no selectivo. Sin embargo, los pacientes diabéticos que sean tratados con Lopresor deben vigilarse para asegurar que se mantiene el control de la diabetes (ver sección 4.4).

Lidocaína (xilocaína)

Metoprolol puede reducir el aclaramiento de lidocaína lo que puede aumentar los efectos de ésta.

Prazosina

La hipotensión ortostática aguda seguida tras la primera dosis de prazosina puede verse aumentada en pacientes tratados con beta-bloqueantes, incluyendo Lopresor.

Alcaloides del cornezuelo de centeno

El uso concomitante con beta-bloqueantes puede mejorar la acción vasoconstrictora del alcaloide de cornezuelo de centeno.

Dipiridamol

En general, la administración de un alfa-bloqueante debería ser interrumpido antes del test de dipiridamol con una monitorización cuidadosa de la frecuencia cardíaca después de la inyección de dipiridamol.

Alcohol

Metoprolol puede modificar los parámetros farmacocinéticos del alcohol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil:

Tan pronto se confirme el embarazo, debe informar inmediatamente a su médico.

Embarazo:

Los datos sobre el uso de metoprolol en mujeres embarazadas son limitados. La experiencia con metoprolol en el primer trimestre de gestación es limitada, pero no se han comunicado malformaciones atribuibles a metoprolol. Sin embargo, los beta-bloqueantes pueden reducir la perfusión placentaria.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para el feto o la madre.

Lopresor debería darse en mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario. En el caso de tratamiento con Lopresor en el embarazo, debe utilizarse la dosis más baja posible y el tratamiento debe interrumpirse 2-3 días antes del parto para evitar un aumento de la contractilidad uterina y efectos del bloqueo beta en el neonato (p.ej. bradicardia, hipoglucemia).

Lactancia:

En leche materna se excretan pequeñas cantidades de metoprolol: con dosis terapéuticas, un lactante que consuma un litro de leche al día recibirá una dosis de menos de 1 mg de metoprolol. No obstante, los lactantes deben ser controlados por si aparecen signos de bloqueo beta.

Fertilidad:

No se han estudiado los efectos de Lopresor sobre la fertilidad en humanos.

En estudios de fertilidad en animales, metoprolol tartrato mostró efectos reversibles sobre la espermatogénesis en ratas macho a nivel de dosis terapéuticas, pero no tuvo efecto sobre la concepción en ratas a dosis más altas (ver sección 5.3)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas y las frecuencias observadas en los ensayos clínicos se enumeran en la siguiente tabla según clasificación MedDRA de órganos y sistemas. Dentro de cada clasificación de órganos y sistema se colocan por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada frecuencia se agrupan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de las frecuencias para cada reacción adversa se clasifica con las siguientes frecuencias (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$)

Exploraciones complementarias Muy raras	Aumento de peso, alteraciones en las pruebas de función hepática
Trastornos cardíacos Frecuentes Raros Muy raros	Bradicardia Insuficiencia cardíaca, arritmias, palpitaciones Trastornos de la conducción cardíaca, dolor precordial
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy raros	Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Raros	Mareo, cefalea Disminución de la consciencia, parestesia, somnolencia o insomnio
Trastornos oculares Muy Raros	Trastornos de la visión (p. ej. visión borrosa), ojos secos y/o irritados
Trastorno del oído y del laberinto Muy raros	Tinnitus, trastornos del oído ¹ (p.ej. hipoacusia o sordera)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes	Disnea de esfuerzo

Raros Muy raros	Broncoespasmo ³ Rinitis
Trastornos gastrointestinales Frecuentes Raros Muy raros	Náuseas, vómitos, dolor abdominal Diarrea o estreñimiento Sequedad de boca, fibrosis retroperitoneal ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raros Muy raros	Rash cutáneo (en forma de urticaria, similar a la psoriasis y lesiones cutáneas distróficas) Fotosensibilidad, hiperhidrosis, alopecia, empeoramiento de la psoriasis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Raros: Muy raros	Calambres musculares Artritis
Trastornos vasculares Frecuentes Raros Muy raros	Hipotensión ortostática (ocasionalmente con síncope) Edema, fenómeno de Raynaud Gangrena ²
Trastornos hepatobiliares Muy raros	Hepatitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy raros	Disfunción eréctil, trastornos de la libido, enfermedad de Peyronie ⁴
Trastornos psiquiátricos Raros Muy raros	Depresión, pesadillas Trastornos de personalidad, alucinaciones
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración Frecuentes	Fatiga

¹ a dosis superiores a las recomendadas

² en pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves pre-existentes

³ puede ocurrir en pacientes sin antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

⁴ la relación con Lopresor no se ha establecido de manera concluyente

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de la literatura

(Frecuencia no conocida)

Tras la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas de casos notificados de forma espontánea y de la literatura. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente por la población de tamaño indeterminado y sujeta a factores de confusión, no es posible una estimación fiable de la frecuencia y por tanto, se catalogan como no conocida. Las reacciones se enumeran siguiendo la clasificación MedDRA de órganos y sistemas. Dentro de cada clasificación por órgano o sistema, las reacciones se presentan en orden decreciente de gravedad.

Alteraciones del sistema nervioso	Estados de confusión
Exploraciones complementarias	Aumento de triglicéridos sanguíneos y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL)

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 del 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

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de una sobredosis de Lopresor pueden provocar hipotensión grave, bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco, broncoespasmo, alteración de la conciencia, (o incluso coma), convulsiones, náuseas, vómitos, cianosis y muerte.

La ingesta concomitante con alcohol, antihipertensivos, quinidina o barbitúricos agravan los signos y los síntomas.

Las primeras manifestaciones de sobredosis aparecen de 20 minutos a 2 horas tras la ingesta de Lopresor. Los efectos de una sobredosis masiva pueden persistir durante varios días, aunque disminuyan las concentraciones plasmáticas.

Tratamiento

Los pacientes deben ingresar en un hospital y generalmente deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con monitorización continua de la función cardíaca, gasometría arterial y bioquímica sanguínea. Debe instaurarse si es necesario, medidas de soporte de emergencia tales como ventilación artificial o monitorización cardíaca. Incluso los pacientes que hayan tomado una pequeña sobredosis y que aparentemente se encuentren bien deben ser controlados estrechamente como mínimo durante 4 horas. En el caso de una sobredosis oral potencialmente fatal, inducir el vómito (si el paciente está consciente) o realizar un lavado gástrico (antes de 4 horas después de la ingesta de Lopresor) y /o administrar carbón activado para eliminar el fármaco del tracto gastrointestinal. Es poco probable que la hemodiálisis contribuya a la eliminación del metoprolol.

En otras manifestaciones clínicas de la sobredosis deben administrarse sintomáticamente basándose en métodos modernos de cuidados intensivos.

Tras una sobredosis puede producirse un fenómeno de retirada del beta-bloqueante (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico, Código ATC:

Grupo farmacoterapéutico: beta-bloqueante cardioselectivo. Código ATC: C07A B02.

Mecanismo de acción:

Metoprolol es un beta-bloqueante cardioselectivo, es decir, bloquea los receptores beta1 adrenérgicos (principalmente localizados en el corazón) a dosis menores que las necesarias para bloquear los receptores beta-2 localizados principalmente en los bronquios y en los vasos periféricos. No tiene efecto estabilizador de membrana ni actividad agonista parcial (intrínseca simpaticomimética).

Efectos farmacodinámicos:

Metoprolol reduce o inhibe el efecto estimulante de las catecolaminas sobre el corazón. Esto lleva a una disminución de la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca y gasto cardíaco.

Metoprolol disminuye la presión arterial elevada en bipedestación y en decúbito. También reduce el aumento de la presión arterial que se produce en respuesta al ejercicio. El tratamiento produce un aumento inicial de la resistencia vascular periférica, la cual se normaliza o en algunos casos se reduce durante el tratamiento prolongado. Como con todos los betabloqueantes, el mecanismo preciso del efecto antihipertensivo del metoprolol no es del todo conocido. Sin embargo, la reducción de la presión arterial a largo plazo observada con metoprolol parece ser similar a la disminución gradual de la resistencia periférica total.

En pacientes con angina de pecho, metoprolol reduce la frecuencia y gravedad de los episodios isquémicos aumentando la capacidad física de trabajo. Estos efectos beneficiosos pueden ser debidos a una disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio como resultado de una disminución de la frecuencia cardíaca y contractilidad miocárdica.

En pacientes con taquicardia supraventricular, fibrilación auricular o extrasístoles ventriculares metoprolol tiene un efecto regulador de la frecuencia cardíaca. Su acción antiarrítmica es debida principalmente a la inhibición de la automaticidad de las células marcapasos y a la prolongación de la conducción aurículoventricular.

En pacientes con una sospecha de infarto de miocardio o con un infarto confirmado, metoprolol disminuye la mortalidad. Este efecto puede ser posiblemente atribuible a una disminución de la incidencia de arritmias ventriculares graves así como a una limitación del tamaño del infarto. Metoprolol también ha mostrado que reduce la incidencia de reinfarto de miocardio no fatal.

A través de su efecto beta-bloqueante, metoprolol es adecuado como tratamiento de los trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones, como adyuvante del hipertiroidismo y en la profilaxis de la migraña.

El tratamiento a largo plazo con metoprolol puede reducir la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, metoprolol interfiere con la liberación de insulina y el metabolismo de los carbohidratos menos que los beta-bloqueantes no selectivos.

En los estudios a corto plazo se ha demostrado que metoprolol puede alterar el perfil de lípidos sanguíneos. Puede causar un aumento en los triglicéridos y una disminución en los ácidos grasos libres; en algunos casos, se ha observado una pequeña disminución en la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aunque menos que con beta-bloqueantes no selectivos. En un estudio a largo plazo durante varios años, se observó una reducción de los niveles de colesterol. Los estudios farmacológicos y farmacodinámicos indican que el 30% de la actividad máxima antagonista beta-1-adrenoreceptora es esencial para un efecto farmacodinámico mínimo que se observa con aprox. 45 nmol/L de metoprolol en plasma.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral de comprimidos convencionales, el metoprolol se absorbe de forma rápida y casi completa desde el tracto gastrointestinal. El medicamento se absorbe de forma uniforme a través de todo el tracto gastrointestinal.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente entre 1,5 a 2 horas después de la ingesta de un comprimido. Dentro del rango de dosis de 50-200 mg, las concentraciones plasmáticas aumentan casi proporcionalmente a la dosis. Debido al extenso efecto de primer paso hepático, aproximadamente el 50% de una dosis oral única de metoprolol alcanza la circulación sistémica. La cantidad de eliminación presistémica difiere entre individuos debido a diferencias genéticas en el metabolismo oxidativo. Aunque los perfiles plasmáticos muestran una amplia variabilidad interindividual, estos son reproducibles intraindividualmente. Tras administración repetida, el porcentaje de la dosis disponible sistémica es de aproximadamente un 70% (esto es, un 40% mayor que la dosis única) Esto

puede ser debido a saturación parcial del metabolismo de primer paso o a una reducción del aclaramiento como resultado de un flujo sanguíneo hepático reducido. La toma del fármaco con alimentos puede aumentar la disponibilidad sistémica de una dosis oral única aproximadamente un 20%-40%.

Distribución:

Metoprolol se distribuye amplia y rápidamente con un volumen de distribución de 3,2 a 5,6 l/kg. El volumen aparente de distribución en estado estacionario en metabolizadores rápidos (4,84 L/kg) es relativamente más alto que en metabolizadores lentos (2,83 L/kg). La semivida no es dependiente de la dosis y no cambia con la dosificación repetida. Aproximadamente el 10 % de metoprolol plasmático se une a proteínas plasmáticas. Metoprolol atraviesa la placenta y se detecta en leche materna (ver sección 4.6). En pacientes con hipertensión, las concentraciones de metoprolol en el líquido cefaloraquídeo son similares a las plasmáticas. Metoprolol no es un sustrato de la glicoproteína-P indicando que la variabilidad interindividual en la farmacocinética del metoprolol puede ser mayoritariamente debida a metabolismo CYP2D6.

Biotransformación/Metabolismo:

Metoprolol es metabolizado principalmente por enzimas del sistema citocromo P450 en el hígado. La principal vía metabólica del metoprolol es la alfa-hidroxilación, O-dimetilación, y desaminación oxidativa. La alfa-hidroxilación es estereoselectiva. El metabolismo oxidativo del metoprolol está bajo control genético, con una mayor contribución de la isoforma 2D6 del citocromo P450 polimórfico (CYP2D6). Sin embargo, el metabolismo del metoprolol dependiente del citocromo P450 2D6, parece tener poco o ningún efecto en la seguridad o tolerabilidad del fármaco. Ninguno de los metabolitos de metoprolol contribuye de forma significativa a su efecto beta-bloqueante.

Eliminación:

La semivida de eliminación del metoprolol es de 3-4 horas; en pacientes metabolizadores lentos, la semivida puede ser de 7-9 horas. Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de metoprolol, el aclaramiento medio fue 31, 168 y 367 L/h en metabolizadores lentos, metabolizadores rápidos y metabolizadores ultrarrápidos respectivamente. El aclaramiento renal de los estereoisómeros no mostraron estereoselectividad en la excreción renal. Aproximadamente el 95% de la dosis puede ser recuperado en orina. En la mayoría de los pacientes (metabolizadores rápidos) menos del 5% de una dosis oral, se excreta como fármaco inalterado. En metabolizadores lentos hasta un 30% de la dosis oral puede excretarse de forma inalterada.

Proporcionalidad de dosis:

Metoprolol muestra un metabolismo pre-sistémico saturable llevando a un incremento no proporcional si se incrementa la dosis.

Efecto de los alimentos:

Los alimentos parecen aumentar la tasa de absorción del metoprolol alcanzando una concentración plasmática máxima ligeramente superior en los primeros momentos. Sin embargo, esto no tiene un impacto significativo en el aclaramiento o en el tiempo en que se alcanza una concentración máxima (T_{máx.}). A fin de minimizar la variación de efecto dentro de un individuo, se recomienda que Lopresor se tome siempre con la misma cantidad de alimento: si el médico solicita al paciente que tome Lopresor antes del desayuno o con el desayuno, entonces el paciente deberá tomarlo siempre de la misma forma mientras dure el tratamiento.

Características en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden mostrar ligeros aumentos de concentraciones plasmáticas de metoprolol como un resultado combinado de una disminución del metabolismo del medicamento y del flujo de sangre hepático. Si embargo, este incremento no es clínicamente significativo o terapéuticamente relevante. El metoprolol no se acumula tras la administración repetida y la población de edad avanzada no necesita ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética del metoprolol no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, hay una posibilidad de acumulación de uno de sus metabolitos menos activos en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min y esta acumulación no tiene influencia sobre las propiedades beta-bloqueantes del metoprolol. Los pacientes con insuficiencia renal pueden, normalmente, ser tratados con las dosis usuales.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Teniendo en cuenta que el medicamento se elimina inicialmente por metabolismo hepático, la insuficiencia hepática puede tener impacto sobre la farmacocinética del metoprolol. La semivida de eliminación del metoprolol se prolonga considerablemente, dependiendo de la severidad (hasta 7,2 h) en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con anastomosis portocava:

Los pacientes con una anastomosis portocava presentaron un aclaramiento sistémico de una dosis intravenosa de aproximadamente 0,3 l/min. y unos valores del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) de hasta 6 veces mayor que en sujetos sanos.

Pacientes con enfermedad inflamatoria:

Una enfermedad inflamatoria no tiene efecto sobre la farmacocinética de metoprolol.

Pacientes con hipertiroidismo:

El hipertiroidismo puede aumentar el aclaramiento presistémico de metoprolol.

Sensibilidad étnica:

El metabolismo oxidativo del metoprolol está bajo control genético con una mayor contribución del citocromo polimórfico P450 isoforma 2D6 (CYP2D6). Hay diferencias étnicas marcadas en la prevalencia del fenotipo de metabolizador lento. Aproximadamente 7% de los caucásicos y menos de 1% de los orientales son metabolizadores lentos. Metabolizadores lentos CYP2D6 mostraron concentraciones plasmáticas varias veces más altas de metoprolol que los metabolizadores rápidos con actividad normal de CYP2D6.

Efecto del sexo:

No hay evidencias significativas que sugieran una posible diferencia en la eliminación entre hombres y mujeres, no es necesaria una recomendación de dosis específica en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad en la reproducción

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratones, ratas y conejos no indicaron potencial teratogénico del metoprolol tartrato. La embriotoxicidad y/o fetotoxicidad se detectó a dosis de 50 mg/kg en ratas y 25 mg/kg en conejos (equivalentes a la dosis máxima recomendada en humanos) con un incremento de pérdidas preimplantatorias, disminución en el número de fetos viables, y/o disminución de la supervivencia neonatal. Dosis mayores se asociaron con toxicidad materna, retraso del crecimiento de las crías en el útero y disminución de peso al nacer. Metoprolol tartrato se ha asociado con un efecto adverso reversible sobre la espermatogénesis en ratas a dosis de 3,5 mg/kg (14 veces menor que la dosis máxima diaria recomendada en humanos), aunque otros estudios no han mostrado efectos de metoprolol tartrato sobre los órganos reproductores y la fertilidad de ratas macho.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio
Glicolato sódico de almidón
Opadry blanco (Hipromelosa, Aceite de ricino polioxietilenado, (macrogolglicerol hidroxistearato), Talco,
Dióxido de titanio (E-171)).

6.2 Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Sin precauciones especiales.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.
No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/PVC/PE/PVDC. Cada envase contiene 40 comprimidos recubiertos con película

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Casen Recordati, S.L.
Autovía de Logroño, km. 13,300
50180 Utebo (Zaragoza)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54.503

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

05.01.1979 / 19.03/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2014