

LOPRESSOR[®]

tartarato de metoprolol

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos. Embalagem com 20 comprimidos revestidos de 100 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém 100 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, polissorbato 80, talco, hipromelose, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: LOPRESSOR tem como substância ativa o tartarato de metoprolol, que atua como um beta-bloqueador de receptores adrenérgicos que estão localizados principalmente no coração.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga corretamente a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O comprimido deve ser tomado com o auxílio de um líquido. Se você se esquecer de tomar uma dose, faça-o assim que se der conta do esquecimento, no entanto, se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tome o comprimido que você esqueceu e retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma única vez).

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas : Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. LOPRESSOR é geralmente bem tolerado, entretanto, algumas reações desagradáveis podem ocorrer, sendo na sua maioria transitórias e tendendo a desaparecer sem necessidade de interromper o tratamento. Informe ao seu médico se alguma das seguintes reações persistirem: pulso lento, pressão baixa, falta de ar, cansaço, tonturas (algumas vezes ao se levantar rapidamente), dor de cabeça, enjôo, vômitos, dor de estômago.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: *Contra-indicações* - Alergia ao metoprolol, a qualquer um dos componentes da formulação ou a outros beta-bloqueadores, pulso irregular ou lento ou insuficiência cardíaca, má circulação nos membros (por exemplo, muito frio, mãos e pés pálidos ou dor nos músculos da perna, quando você anda), pressão baixa, asma ou algumas vezes falta de ar.

Precauções - Informe ao seu médico se você for paciente idoso, tiver doença do fígado, diabetes, doença circulatória, reações alérgicas graves (por exemplo, uma reação alérgica muito grave a picada de inseto), dor no peito quando você está em repouso ou tiver problemas de tireóide. Antes de passar por um procedimento cirúrgico ou tratamento dentário, informe ao médico ou ao dentista que você está tomando LOPRESSOR. Se você sentir ressecamento, ardor ou sensação de areia nos olhos, informe ao seu médico.

Durante o tratamento o paciente deve ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas, principalmente no início do tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: beta-bloqueadores cardiosseletivos, código ATC: CO7A B02.

O metoprolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo, isto é, ele bloqueia os receptores adrenérgicos β_1 (que estão localizados principalmente no coração) em doses menores do que as necessárias para o bloqueio de receptores β_2 , localizados principalmente nos brônquios e vasos periféricos. O metoprolol não apresenta nenhum efeito estabilizador de membrana nem atividade agonista parcial (simpatomimética intrínseca).

O efeito estimulante das catecolaminas no coração é reduzido ou inibido pelo metoprolol. Isto leva ao decréscimo da frequência cardíaca, da contratilidade cardíaca e do débito cardíaco.

O metoprolol reduz a pressão arterial elevada, tanto em posição supina como na ortostática. Também reduz o aumento de pressão arterial que ocorre em resposta a exercícios físicos. O tratamento resulta, inicialmente, em aumentos na resistência vascular periférica, que durante a administração a longo prazo é normalizada ou, em alguns casos, reduzida. Como para todos os beta-bloqueadores, o mecanismo preciso do efeito anti-hipertensivo de metoprolol não está completamente elucidado. No entanto, a redução da pressão arterial a longo prazo, observada com metoprolol, parece ser paralela ao decréscimo gradual na resistência periférica total.

Nos pacientes com angina do peito, metoprolol reduz a frequência e a gravidade dos episódios isquêmicos e aumenta a capacidade de trabalho físico. Esse efeito benéfico pode ser causado pelo decréscimo na demanda de oxigênio do miocárdio que ocorre em resposta à redução da frequência cardíaca e à contratilidade do miocárdio.

Em pacientes com taquicardia supraventricular, com fibrilação atrial, com extra-sístoles ventriculares ou outra arritmia ventricular, metoprolol tem efeito regulador sobre a frequência cardíaca. Sua atividade antiarrítmica deve-se, principalmente, à inibição da automaticidade das células marcapasso e ao prolongamento da condução atrioventricular.

Em pacientes com infarto do miocárdio suspeito ou confirmado, metoprolol diminui a mortalidade. Esse efeito atribui-se, possivelmente, ao decréscimo na incidência de arritmias ventriculares graves, bem como à limitação do tamanho do infarto. O metoprolol tem demonstrado reduzir também a incidência de reinfartos do miocárdio não fatais.

Por seu efeito beta-bloqueador, o metoprolol é adequado para o tratamento de distúrbios cardíacos funcionais com palpitação, para prevenção de enxaqueca e tratamento coadjuvante do hipertireoidismo.

O tratamento a longo prazo com metoprolol pode reduzir a sensibilidade à insulina. No entanto, metoprolol interfere em menor grau na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos, quando comparado aos beta-bloqueadores não seletivos.

Em estudos de curto prazo, demonstrou-se que o metoprolol pode alterar o perfil dos lipídios sanguíneos. Ele pode levar ao aumento dos triglicérides e à diminuição dos ácidos graxos livres, em alguns casos, um pequeno decréscimo na fração de lipoproteína de alta densidade (HDL) tem sido observado, embora, em extensão menor do que o observado com beta-bloqueadores não seletivos. Em um estudo de longo prazo com duração de muitos anos, encontrou-se redução nos níveis de colesterol.

Farmacocinética

Absorção

O metoprolol é absorvido em todas as partes do intestino. Após a administração, a absorção é rápida e completa. Picos de concentração plasmática são atingidos após cerca de 1,5 a 2 horas. As concentrações plasmáticas de metoprolol aumentam aproximadamente em proporção à dose na faixa de 50 mg a 200 mg. Por seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem, aproximadamente 50% de uma dose oral única de metoprolol atinge a circulação sistêmica. A extensão da eliminação pré-sistêmica difere entre os indivíduos por causa das diferenças genéticas no metabolismo oxidativo. Embora os perfis plasmáticos exibam grande variabilidade interindividuais, eles demonstram boa reprodutibilidade no próprio indivíduo. Em administrações repetidas a porcentagem de dose sistemicamente disponível é aproximadamente 40% maior do que após dose única (que é cerca de 70%). Este fato pode ser causado pela saturação parcial do metabolismo de primeira passagem ou por seu *clearance* (depuração) reduzido resultante do fluxo hepático reduzido. A ingestão com alimentos pode aumentar a disponibilidade sistêmica da dose oral única em aproximadamente 20% a 40%.

Após injeção intravenosa, o metoprolol é distribuído muito rapidamente com meia-vida de 5 a 15 minutos. No intervalo de dose de 10 a 20 mg, as concentrações plasmáticas aumentam linearmente em relação à dose.

Distribuição

O metoprolol é rapidamente distribuído com um volume de distribuição declarado de 3,2 a 5,6 L/kg. A meia-vida não é dose-dependente e não se altera em administrações repetidas. Aproximadamente 10% de metoprolol no plasma encontra-se ligado às proteínas. O metoprolol atravessa a barreira placentária e é encontrado no leite materno (veja “Gravidez e lactação”). Em pacientes com hipertensão, as concentrações de metoprolol no líquido são similares às aquelas no plasma.

Biotransformação

O metoprolol é extensivamente metabolizado por enzimas hepáticas do sistema citocromo P450. O metabolismo oxidativo de metoprolol está sob controle genético com uma maior contribuição do citocromo P450 polimórfico isoforma 2D6 (CYP2D6). Existem diferenças

étnicas marcadas na prevalência dos fenótipos de metabolizadores lentos (ML). Aproximadamente 7% de caucasianos e menos do que 1% de orientais são MLs.

Metabolizadores lentos CYP2D6 exibem concentrações plasmáticas muito mais altas de metoprolol do que metabolizadores rápidos com atividade de CYP2D6 normal. No entanto, o metabolismo de metoprolol dependente do citocromo P450 2D6 parece ter pouco ou nenhum efeito na segurança ou tolerabilidade da droga. Nenhum dos metabólitos contribui significativamente para seu efeito beta-bloqueador.

Eliminação

A meia-vida média de eliminação de metoprolol é de 3 a 4 horas. Nos metabolizadores lentos, a meia-vida pode ser de 7 a 9 horas. Aproximadamente 95% da dose pode ser recuperada na urina. Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos), menos de 5% da dose oral são excretados na urina sob forma inalterada. Em metabolizadores lentos, até 30% da dose oral pode ser excretada de forma inalterada.

Características em pacientes

Os idosos não demonstram alterações significativas nas concentrações plasmáticas de metoprolol quando comparados com jovens.

A disfunção renal não influi na biodisponibilidade de metoprolol ou na sua eliminação. A excreção de metabólitos, no entanto, é reduzida. Ocorrerá acúmulo significativo de metabólitos somente em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina de aproximadamente 5 mL/min ou menos e, este acúmulo, não influencia nas propriedades beta-bloqueadoras de metoprolol.

A cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade de metoprolol inalterado e reduzir seu *clearance* (depuração) total.

Pacientes com anastomose portocava têm um *clearance* (depuração) sistêmico da dose endovenosa de aproximadamente 0,3 L/min e valores de área sob a curva de concentração plasmática até 6 vezes maiores do que os indivíduos saudáveis.

Doenças inflamatórias não têm efeito sobre a farmacocinética de metoprolol. Hipertireoidismo pode aumentar o *clearance* (depuração) pré-sistêmico de metoprolol.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos, ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico para o tartarato de metoprolol. Altas doses estão associadas com certa toxicidade materna e retardo de crescimento da prole no útero e após o nascimento. Não há evidência de distúrbio de fertilidade em ratos em doses orais de até 500 mg/kg.

Mutagenicidade

O tartarato de metoprolol não apresenta potencial mutagênico/genotóxico em sistemas de células bacterianas (teste de *Ames*) e em ensaios *in vivo* envolvendo células somáticas de mamíferos ou células germinais de camundongos machos.

Carcinogenicidade

O tartarato de metoprolol não apresentou carcinogenicidade em camundongos e ratos após administração oral de doses de até 800 mg/kg durante 21 a 24 meses.

Indicações

- Distúrbios do ritmo cardíaco, inclusive arritmias ventriculares e supraventriculares.
- Infarto agudo do miocárdio suspeito ou confirmado; para prevenção secundária após infarto do miocárdio.
- Hipertensão: como monoterapia ou em associação com outros anti-hipertensivos, como por exemplo, diuréticos, vasodilatadores periféricos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs).
- Angina do peito: para profilaxia a longo prazo. A nitroglicerina deve ser usada, se necessário, para alívio das crises agudas.
- Hipertireoidismo (como medicação coadjuvante).
- Distúrbios cardíacos funcionais com palpitação.
- Prevenção da enxaqueca.

Contra-indicações

- *Conhecida hipersensibilidade ao metoprolol e derivados relacionados, a qualquer um dos componentes da formulação ou a outros beta-bloqueadores (pode ocorrer sensibilidade cruzada entre beta-bloqueadores).*
- *Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus.*
- *Insuficiência cardíaca descompensada.*
- *Bradicardia sinusal clinicamente relevante (frequência cardíaca menor que 45 a 50 batimentos por minuto).*
- *Doença do nó sinusal.*
- *Distúrbios circulatórios arteriais periféricos graves.*
- *Choque cardiogênico.*
- *Feocromocitoma não tratado.*
- *Hipotensão.*
- *Asma brônquica grave ou história de broncoespasmo grave.*

O uso de LOPRESSOR está contra-indicado em pacientes com infarto do miocárdio com frequência cardíaca menor que 45 a 50 batimentos/min, intervalo P-R maior que 0,24 segundos, pressão sistólica menor que 100 mmHg e/ou insuficiência cardíaca grave.

Advertências e precauções

Como regra geral, não se deve administrar beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, a pacientes com doença broncoespástica. No entanto, em função de sua relativa cardiosseletividade, LOPRESSOR pode ser administrado com cautela a pacientes com doença broncoespástica de intensidade leve a moderada, que não respondam ou não tolerem outros tratamentos adequados. Uma vez que a seletividade por receptores beta₁ não é absoluta, um agonista beta₂ deve ser administrado concomitantemente e deve-se usar a menor dose possível de LOPRESSOR.

LOPRESSOR deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes mellitus, especialmente nos que recebem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais (veja “Interações

medicamentosas”). Os pacientes diabéticos devem ser alertados de que os beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, porém, outras manifestações de hipoglicemia como vertigens e sudorese podem não ser significativamente suprimidas e a sudorese pode ser aumentada.

Os beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, não devem ser usados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada (veja “Contra-indicações”). Esta condição deve primeiro ser estabilizada.

Em função de seu efeito negativo na condução atrioventricular, os beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, devem ser administrados somente com cautela em pacientes com bloqueio atrioventricular de primeiro grau (veja “Contra-indicações”).

Se o paciente desenvolver aumento da bradicardia (frequência cardíaca menor que 50 a 55 batimentos por minuto), a dose deve ser gradualmente reduzida ou o tratamento gradualmente descontinuado (veja “Contra-indicações”).

LOPRESSOR deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios circulatórios arteriais periféricos (por exemplo, doença ou fenômeno de Raynaud, claudicação intermitente), pois o tratamento com beta-bloqueadores pode agravar tais condições.

Em pacientes com presença ou suspeita de feocromocitoma, LOPRESSOR deve sempre ser administrado em associação com um alfa-bloqueador (veja “Contra-indicações”).

O metoprolol passa por um extenso metabolismo de primeira passagem e é eliminado principalmente via metabolismo hepático (veja “Farmacocinética”). Portanto, a cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade sistêmica de metoprolol e reduzir seu clearance (depuração) total, levando ao aumento da concentração plasmática.

Pacientes idosos devem ser tratados com cautela. Um decréscimo excessivo na pressão arterial ou na frequência de pulso pode reduzir o suprimento de sangue aos órgãos vitais a níveis inadequados.

A necessidade, ou o desejo, da retirada de agentes beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, por motivos de cirurgia é controversa. A capacidade prejudicada do coração em responder a estímulos adrenérgicos pode aumentar o risco de uma anestesia geral ou procedimento cirúrgico. Os benefícios de se continuar o tratamento com um beta-bloqueador, incluindo LOPRESSOR, devem ser medidos comparando-se ao risco da retirada em cada paciente. Se o paciente em tratamento com LOPRESSOR necessitar de anestesia geral, o anestesista deve ser informado de que o paciente está recebendo um beta-bloqueador. Um agente anestésico com o menor efeito cardiodepressor possível deve ser utilizado (veja “Interações medicamentosas”). Se for extremamente necessária a interrupção da terapia com beta-bloqueador, incluindo LOPRESSOR, isso deve ser feito gradualmente e se completar cerca de 48 horas antes da anestesia geral.

O tratamento com LOPRESSOR não deve ser interrompido repentinamente, sobretudo em pacientes com doença cardíaca isquêmica. Para prevenir a exacerbação de angina pectoris, a dosagem deve ser reduzida gradualmente em 1 a 3 semanas e, se necessário, terapia de substituição deve ser iniciada ao mesmo tempo.

Reações anafiláticas precipitadas por outros agentes podem ser particularmente graves em pacientes que recebem beta-bloqueadores e podem ser resistentes a doses normais de adrenalina. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de beta-bloqueadores, incluindo LOPRESSOR, em pacientes que apresentam risco aumentado de anafilaxia.

Em pacientes com angina de Prinzmetal (angina do peito variante), os beta-bloqueadores podem aumentar o número e a duração das crises de angina. Bloqueadores de receptor beta₁ relativamente seletivos, como LOPRESSOR, podem ser utilizados nesses pacientes, mas somente com a máxima cautela.

Os beta-bloqueadores mascaram alguns dos sintomas clínicos de tireotoxicose. Portanto, quando LOPRESSOR for administrado a pacientes que têm tireotoxicose ou são suspeitos de desenvolvê-la, ambas as funções, tireoidiana e cardíaca, devem ser monitorizadas cuidadosamente.

A síndrome oculomucocutânea total, como descrita com o uso de practolol, não foi relatada com LOPRESSOR. No entanto, parte dessa síndrome [olhos secos isoladamente ou, ocasionalmente, com rash (erupção) cutâneo] tem ocorrido. Na maioria dos casos, os sintomas são revertidos quando o tratamento com LOPRESSOR é suspenso. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados em relação a efeitos oculares potenciais. Se esses efeitos ocorrerem, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

Gravidez

LOPRESSOR enquadra-se na categoria B de risco na gravidez.

Como regra geral, não se deve usar nenhuma medicação nos primeiros 3 meses de gestação e o potencial de risco/benefício do tratamento deve ser cuidadosamente considerado durante a gravidez.

A experiência de LOPRESSOR nos primeiros 3 meses de gestação é limitada, mas nenhuma má formação fetal atribuível a LOPRESSOR foi relatada. Porém, os beta-bloqueadores podem reduzir a perfusão placentária. A menor dose possível deve ser usada e o tratamento deve ser descontinuado no mínimo 2 a 3 dias antes do parto para evitar o aumento da contratilidade uterina e efeitos beta-bloqueadores no feto (por exemplo, bradicardia, hipoglicemia).

Lactação

Pequenas quantidades de LOPRESSOR são secretadas no leite materno: com doses terapêuticas, um lactente que consuma 1 L de leite por dia, receberia uma dose menor que 1 mg de LOPRESSOR. Todavia, lactentes devem ser cuidadosamente observados em relação aos efeitos beta-bloqueadores.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

LOPRESSOR pode causar vertigens, cansaço e distúrbios visuais (veja “Reações adversas”) e, portanto, pode afetar adversamente a capacidade do paciente para dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Interações medicamentosas e outras formas de interações

Efeitos de outros medicamentos sobre o metoprolol

Os efeitos de LOPRESSOR e outros anti-hipertensivos sobre a pressão arterial são normalmente aditivos. Pacientes recebendo tratamento concomitante com fármacos depletors de catecolaminas, outros beta-bloqueadores (incluindo gotas oftálmicas), ou inibidores da MAO, devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito ou as concentrações plasmáticas de metoprolol

Bloqueadores de canal de cálcio - bloqueadores de canal de cálcio, como verapamil e diltiazem podem potencializar o efeito depressivo dos beta-bloqueadores sobre a pressão arterial, frequência cardíaca, contratilidade cardíaca e condução atrioventricular. Um bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil (fenilalquilamina) não deve ser administrado por via intravenosa a paciente recebendo LOPRESSOR, porque existe risco de parada cardíaca nesta situação. Pacientes tomando bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil associado ao LOPRESSOR devem ser cuidadosamente monitorizados.

Antiarrítmicos classe I e amiodarona - amiodarona, propafenona e outros agentes antiarrítmicos classe I como quinidina e disopiramida podem potencializar os efeitos de beta-bloqueadores sobre a frequência cardíaca e a condução atrioventricular.

Nitroglicerina - pode aumentar o efeito hipotensivo de LOPRESSOR.

Anestésicos gerais - alguns anestésicos de inalação podem aumentar o efeito cardiodepressivo dos beta-bloqueadores (veja “Advertências e precauções”).

Inibidores de CYP2D6

Potentes inibidores desta enzima podem aumentar a concentração plasmática de metoprolol. Fortes inibições de CYP2D6 podem resultar na mudança de fenótipo para metabolizador lento (fenocópia, veja “Farmacocinética”). Portanto, deve-se ter cuidado quando co-administrar inibidores potentes de CYP2D6 com metoprolol. Potentes inibidores conhecidos de CYP2D6 clinicamente significantes são antidepressivos tais como fluoxetina, paroxetina ou bupropiona, antipsicóticos tais como tioridazina, antiarrítmicos tais como quinidina ou propafenona, antiretrovirais tais como ritonavir, anti-histamínicos tais como difenidramina, antimaláricos tais como hidroxicloroquina ou quinidina, antifúngicos, tais como terbinafina e medicamentos para úlceras estomacais tais como cimetidina.

Os seguintes medicamentos podem reduzir o efeito ou as concentrações plasmáticas de metoprolol

prazosina - a hipotensão postural aguda que pode ocorrer após a primeira dose de prazosina pode aumentar em pacientes que já tomam um beta-bloqueador.

Glicosídeos digitálicos - o uso concomitante de glicosídeos digitálicos pode resultar em bradicardia excessiva e/ou aumento do tempo de condução atrioventricular.

Simpatomiméticos - a adrenalina e outros agentes simpatomiméticos (por ex. em gotas oftálmicas e nasais ou antitussígenos) podem provocar reações hipertensivas quando usadas concomitantemente com beta-bloqueadores; entretanto, isto é menos provável com doses terapêuticas de fármacos beta₁ seletivos que com beta-bloqueadores não-seletivos.

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) - o tratamento concomitante com AINEs, como indometacina, pode diminuir o efeito anti-hipertensivo do metoprolol.

Indutores de enzima hepática - podem afetar as concentrações plasmáticas de metoprolol. Por exemplo, a circulação plasmática de metoprolol é reduzida pela rifampicina.

Efeitos de metoprolol em outros medicamentos

clonidina - se o paciente é tratado com clonidina e LOPRESSOR concomitantemente, e o tratamento com clonidina vai ser descontinuado, o uso de LOPRESSOR deve ser suspenso por vários dias antes que a clonidina seja retirada. Isto porque a hipertensão que pode ocorrer após a retirada da clonidina pode ser aumentada em pacientes que recebem tratamento concomitante com beta-bloqueadores.

Insulina e hipoglicemiantes orais - em pacientes diabéticos que usam insulina, o tratamento com beta-bloqueadores pode estar associado com o aumento ou com a hipoglicemia prolongada. Beta-bloqueadores podem também antagonizar o efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias. O risco desses efeitos é menor com bloqueadores seletivos do tipo beta₁, tais como o LOPRESSOR, que com beta-bloqueadores não-seletivos. Entretanto, pacientes diabéticos recebendo LOPRESSOR devem ser monitorizados para assegurar que o controle da diabetes está mantido (veja “Advertências e precauções”).

lidocaína - o metoprolol pode reduzir o *clearance* (depuração) da lidocaína, levando a um aumento dos efeitos da lidocaína.

Álcool - o metoprolol pode alterar os parâmetros farmacocinéticos do álcool.

Reações adversas

Estimativa de frequência: muito comuns $\geq 10\%$, comuns $\geq 1\%$ a $< 10\%$; incomuns $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$; raras $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$; muito raras $< 0,01\%$.

<i>Distúrbios do sistema sangüíneo e linfático</i> <i>Muito rara:</i> trombocitopenia
<i>Distúrbios psiquiátricos</i> <i>Raras:</i> depressão, pesadelos <i>Muito raras:</i> distúrbios de personalidade, alucinações.
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i> <i>Comuns:</i> tonturas, dor de cabeça <i>Raras:</i> diminuição do estado de alerta, sonolência ou insônia, parestesia
<i>Distúrbios oculares</i> <i>Muito raras:</i> distúrbios visuais (por ex.: visão borrada), olhos secos/irritados
<i>Distúrbios auditivos e do labirinto</i> <i>Muito raras:</i> tinnitus e, em doses que excedam as recomendadas, distúrbios auditivos (por ex.: hipoacusia ou surdez)
<i>Distúrbios cardíacos</i> <i>Comum:</i> bradicardia <i>Raras:</i> insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, palpitações <i>Muito raras:</i> distúrbios da condução cardíaca, dor precordial
<i>Distúrbios vasculares</i> <i>Comum:</i> hipotensão ortostática (ocasionalmente com síncope) <i>Raras:</i> edema, fenômeno de Raynaud <i>Muito rara:</i> gangrena em pacientes com distúrbios circulatórios graves pré-existentes
<i>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</i> <i>Comum:</i> dispnéia de exercício <i>Rara:</i> broncoespasmo (o qual pode ocorrer em pacientes sem história de doença pulmonar obstrutiva) <i>Muito rara:</i> rinite
<i>Distúrbios gastrointestinais</i> <i>Comuns:</i> náusea e vômito, dores abdominais <i>Raras:</i> diarreia ou constipação <i>Muito raras:</i> secura na boca, fibrose retroperitoneal (a relação com LOPRESSOR não está definitivamente estabelecida)
<i>Distúrbios hepatobiliares</i> <i>Muito rara:</i> hepatite
<i>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</i> <i>Rara:</i> rash (erupção) cutâneo (na forma de urticária, lesões cutâneas psoriasiformes e distróficas) <i>Muito raras:</i> fotossensibilidade, hiperidrose, alopecia, piora da psoríase
<i>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</i> <i>Raras:</i> câimbras musculares

Muito raras: artrite

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

Muito raras: distúrbios da libido e potência, doença de Peyronie (a relação com LOPRESSOR não está definitivamente estabelecida)

Distúrbios gerais e das condições no local da administração

Comum: fadiga

Investigações

Muito raras: Aumento de peso, anormalidade em testes de função hepática

Experiência Pós-Comercialização

As reações adversas a seguir foram reportadas após a aprovação da comercialização de LOPRESSOR: estado de confusão, aumento dos triglicérides sanguíneos e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Esses relatos foram obtidos a partir de uma população de tamanho incerto e sujeita a fatores de confusão, por isso não é possível estimar suas frequências com segurança.

Posologia

Os comprimidos devem ser ingeridos com o auxílio de um líquido sem mastigar.

Distúrbios do ritmo cardíaco

100 a 150 mg/dia administrados em 2 ou 3 doses divididas; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 300 mg.

Infarto do miocárdio

A dose recomendada pode ser reduzida dependendo do estado hemodinâmico do paciente.

Tratamento de manutenção - a dose oral de manutenção é de 200 mg/dia, administrados em 2 doses divididas. O tratamento deve continuar por no mínimo 3 meses.

Hipertensão

100 a 200 mg/dia, administrados tanto como dose única pela manhã ou em 2 doses divididas (manhã e noite). Se necessário, pode-se prescrever adicionalmente outro anti-hipertensivo (veja "Indicações").

Angina do peito

100 a 200 mg/dia, administrados em 2 doses divididas; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 400 mg.

Hipertireoidismo

150 a 200 mg (pode ser aumentada até 400 mg) por dia, administrados em 3 a 4 doses divididas.

Distúrbios da função cardíaca com palpitação; prevenção da enxaqueca

100 mg/dia, administrados em dose única pela manhã; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 200 mg, administrados em 2 doses divididas (manhã e noite).

Crianças

A segurança e a eficácia de LOPRESSOR não estão estabelecidas em crianças.

Superdose

Sinais e sintomas

A intoxicação em função de uma superdose de LOPRESSOR pode levar a hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, parada cardíaca, broncoespasmo, perda da consciência (ou mesmo coma), convulsões, náuseas, vômitos e cianose.

A ingestão concomitante de álcool, anti-hipertensivos, quinidina ou barbitúricos, agravam estes sinais e sintomas.

As primeiras manifestações de superdose aparecem entre 20 minutos e 2 horas após a ingestão de LOPRESSOR. Os efeitos de uma superdose maciça podem persistir por muitos dias, independentemente do declínio das concentrações plasmáticas.

Tratamento

Os pacientes devem ser hospitalizados e, geralmente, devem ser tratados em unidade de terapia intensiva, com monitorização contínua da função cardíaca, gases sanguíneos e bioquímica sanguínea. Medidas de suporte de emergência, tais como ventilação artificial ou marcapasso cardíaco, devem ser instituídas quando apropriadas. Mesmo os pacientes que ingeriram uma pequena superdose e que estejam aparentemente bem, devem ser cuidadosamente observados em relação aos sinais de intoxicação por no mínimo 4 horas.

Em caso de superdose com risco de vida potencial, induzir o vômito ou realizar lavagem gástrica (se dentro das primeiras 4 horas após a ingestão de LOPRESSOR) e/ou administrar carvão ativado para retirar o fármaco do trato gastrointestinal. É improvável que a hemodiálise seja útil para a eliminação do metoprolol.

Pode-se administrar atropina endovenosa para controlar a bradicardia significativa. Deve-se utilizar beta-agonistas, tais como prenalterol ou isoprenalina, por via endovenosa, para tratar a bradicardia e a hipotensão. Podem ser necessárias altas dosagens para reverter o efeito beta-bloqueador. Pode-se administrar dopamina, dobutamina ou noradrenalina para manter a pressão arterial. O glucagon tem efeitos inotrópico e cronotrópico positivos sobre o coração, que são independentes dos receptores beta-adrenérgicos, e tem sido eficaz no tratamento de hipotensão resistente e insuficiência cardíaca associadas com superdose de beta-bloqueadores.

O diazepam é a droga de escolha para o controle das convulsões. Um beta₂-agonista ou aminofilina podem ser administrados para reverter o broncoespasmo. Os pacientes devem ser monitorizados para evidenciar arritmias cardíacas durante e após a administração de broncodilatadores.

O fenômeno de retirada do beta-bloqueador pode ocorrer após a superdose (veja “Advertências e precauções”).

Pacientes idosos

Os idosos não demonstram alterações significativas nas concentrações plasmáticas de metoprolol quando comparados com jovens (veja “Farmacocinética – Pacientes especiais”).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0066

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Fabricado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62
Indústria Brasileira



BPI 13.12.07

2007-PSB/GLC-0105-s