

Modelo de Bula para o Paciente - AstraZeneca**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

SELOZOK[®]
succinato de metoprolol

25 mg, 50 mg e 100 mg

**FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES
COMERCIALIZADAS**

VIA ORAL

Comprimidos de liberação controlada de 25 mg e 50 mg. Embalagens com 10, 20 e 30 comprimidos.

Comprimidos de liberação controlada de 100 mg. Embalagens com 20 e 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:	25 mg	50 mg	100 mg
succinato de metoprolol	23,75 mg	47,5 mg	95 mg

(equivale a tartarato de metoprolol 25 mg, 50 mg ou 100 mg, respectivamente)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: dióxido de silício, etilcelulose, celulose microcristalina, hiprolose, hipromelose, estearil fumarato de sódio, macrogol, dióxido de titânio e parafina.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

SELOZOK pertence a uma classe de medicações chamadas betabloqueadores e age reduzindo o esforço do coração.

SELOZOK é um comprimido de liberação controlada que libera o medicamento por um tempo controlado, assegurando um efeito por mais de 24 horas. Em geral, o início do efeito é observado dentro de algumas horas, mesmo em baixas doses de metoprolol. O efeito anti-hipertensivo máximo de qualquer faixa de dose de metoprolol será atingido após uma semana de terapia.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

SELOZOK está indicado para:

- Pressão alta - redução da pressão arterial, aumento da sobrevida e redução da hospitalização.
- Alterações do ritmo do coração.
- Angina de peito.
- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio.
- Alterações funcionais do coração com palpitações.

- Profilaxia da enxaqueca.
- Adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave (para aumentar a sobrevida e reduzir a hospitalização).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve utilizar **SELOZOK** nas seguintes situações:

- Alergia ao metoprolol, a qualquer um dos componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.
- Alguns problemas de saúde relacionados ao coração (“coração fraco”), à circulação de sangue (pressão arterial muito baixa devido a problemas cardíacos) e aos pulmões (“chiado no peito”).

Advertências

SELOZOK deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes com problemas pulmonares (“chiado no peito”), respiratórios, cardíacos (“coração fraco”) e diabéticos (com açúcar no sangue).
- Em pacientes com pressão alta e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos.
- Em pacientes portadores de feocromocitoma (tipo de tumor, geralmente benigno, localizado na glândula supra-renal), com problemas hepáticos e de tireóide.

Não deve ser feita a interrupção abrupta do tratamento com **SELOZOK**. Quando a interrupção for necessária deve ser feita de forma gradual, se possível, por um período de no mínimo 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade. A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contra-indicado para crianças e adolescentes. A segurança e eficácia do uso deste medicamento em crianças e adolescentes não foram devidamente estudadas.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Precauções

Verifique a sua reação ao **SELOZOK** antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura e cansaço.

Interações medicamentosas

SELOZOK deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: anestésicos inalatórios, bloqueadores ganglionares simpáticos, inibidores da MAO (monoaminoxidase), outros betabloqueadores (inclusive colírios), clonidina, antagonistas do cálcio (verapamil e diltiazem), antiarrítmicos (quinidina e amiodarona), substâncias indutoras e inibidoras enzimáticas, rifampicina, cimetidina, álcool, hidralazina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs – paroxetina, fluoxetina e sertralina), indometacina, outros inibidores da prostaglandina sintetase, epinefrina, medicamentos para diabetes, lidocaína e drogas depletoras das catecolaminas (reserpina), antidepressivos, anti-histamínicos, antipsicóticos, antagonistas dos receptores de histamina 2, inibidores da COX 2 e digitálicos glicosídicos.

O álcool, quando utilizado com **SELOZOK**, pode aumentar os níveis de metoprolol no sangue e assim, aumentar os efeitos do medicamento.

Se você estiver tomando clonidina e metoprolol ao mesmo tempo, você não deve parar de tomar a clonidina ou **SELOZOK** sem consultar o seu médico.

Se você estiver tomando medicamentos para diabetes por via oral, seu médico pode precisar ajustar a dose.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**Aspecto físico**

SELOZOK é apresentado da seguinte maneira:

- **SELOZOK** 25 mg: comprimidos ovais, sulcados e de cor branca ou quase branca.
- **SELOZOK** 50 mg: comprimidos redondos, sulcados e de cor branca a quase branca.
- **SELOZOK** 100 mg: comprimidos redondos, sulcados e de cor branca.

Características organolépticas

Ver Aspecto físico.

Dosagem

A dose recomendada de **SELOZOK** é de 1 comprimido ao dia (dose única diária) por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento não pode ser mastigado ou esmagado.

- Hipertensão:

A dosagem recomendada para pacientes com hipertensão leve à moderada é 50 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem a 50 mg, a dose pode ser aumentada para 100 a 200 mg uma vez ao dia ou combinada com outros agentes anti-hipertensivos.

- Angina pectoris:

A dosagem recomendada é 100 - 200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Se necessário, **SELOZOK** pode ser combinado com outros agentes antianginosos.

A dose de **SELOZOK** deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabilizados com outro tratamento de insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é um comprimido de 25 mg uma

vez ao dia. Em pacientes mais graves recomenda-se que comecem com meio comprimido de 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana. Recomenda-se que a dose seja dobrada a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou até a dose máxima tolerada). Durante o tratamento à longo prazo, o objetivo deve ser atingir a dose de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou a dose máxima tolerada).

- *Arritmias cardíacas:*

A dosagem recomendada é de 100 - 200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia.

- *Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:*

Foi demonstrado que o tratamento à longo prazo com o metoprolol em doses de 200 mg, administrados uma vez ao dia, reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e reduz o risco de reinfarto (também em pacientes com *diabetes mellitus*).

- *Alterações cardíacas funcionais com palpitações:*

A dosagem recomendada é 100 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.

- *Profilaxia da enxaqueca:*

A dosagem recomendada é 100 - 200 mg uma vez ao dia.

Como usar

SELOZOK deve ser utilizado continuamente, a interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, conforme orientação do seu médico.

Se você esquecer de tomar o comprimido de **SELOZOK**, deve-se tomá-lo assim que lembrar, contanto que seja pelo menos 12 horas antes da próxima dose. Se for menos de 12 horas, deve-se tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

SELOZOK deve ser administrado com dose reduzida para pacientes com problemas graves no fígado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- Muito comuns: cansaço e fraqueza.
- Comuns: batimentos lentos do coração, alterações posturais na pressão (muito raramente com desmaio), mãos e pés frios, alterações vasculares nas mãos e pés que podem ficar roxos e dolorosos, palpitações, vertigem, dor de cabeça, enjôo, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre e dificuldades respiratórias ao esforço.
- Incomuns: piora dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema, dor no peito, pressão baixa, formigamento, câibras musculares, vômitos, ganho de peso, depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia, pesadelos, chiado no

- Raras: batimentos irregulares do coração, boca seca, alterações de testes da função hepática, nervosismo, ansiedade, impotência/disfunção sexual, rinite, distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos, conjuntivite e perda de cabelo.
- Muito raras: gangrena (em pacientes com alterações de circulação periféricas graves pré-existentes), diminuição do número de plaquetas no sangue com ou sem aparecimento de hematomas, diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos granulócitos no sangue, hepatite, dor nas articulações, amnésia/comprometimento da memória, confusão, alucinações, zumbido, distúrbios do paladar, sensibilidade à luz e piora da psoríase.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Tratamento: em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve contatar imediatamente o médico.

Sintomas: pressão muito baixa, batimentos lentos do coração, batimentos irregulares do coração, insuficiência cardíaca, choque de origem cardíaco, parada cardíaca, chiado no peito, alteração da consciência/coma, enjôo, vômitos e extremidades azuladas.

As primeiras manifestações de superdosagem podem ser observadas em 20 minutos a 2 horas após a ingestão da droga.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

SELOZOK deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SELOZOK comprimidos contém succinato de metoprolol em formulação de múltiplos grânulos de liberação controlada. Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a liberação do metoprolol.

Propriedades Farmacodinâmicas

O metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, bloqueia os receptores beta-1 em doses muito menores que as necessárias para bloquear os receptores beta-2.

O metoprolol possui um insignificante efeito estabilizador de membrana e não apresenta atividade agonista parcial.

O metoprolol reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante o estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contractilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo metoprolol. Durante altos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

O metoprolol em formulação de liberação controlada (**SELOZOK**) proporciona um perfil constante de concentração plasmática no tempo e efeito bloqueador beta-1 durante 24 horas diferentemente dos comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1, incluindo formulações de tartarato de metoprolol.

Devido à inexistência de picos pronunciados na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores beta-1 é aumentada com metoprolol em formulação de liberação controlada, quando comparada às formulações de comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos. Além disso, o risco potencial de reações adversas relacionadas aos picos de concentração plasmática, tais como, bradicardia e fadiga nas pernas, é reduzido.

Quando necessário, pode-se administrar metoprolol em associação com um agonista beta-2 em pacientes com sintomas de doença pulmonar obstrutiva. Quando administrado junto com um agonista beta-2, metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2 do que os beta-bloqueadores não-seletivos.

SELOZOK interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos. Interfere muito menos na resposta cardiovascular para hipoglicemia do que os betabloqueadores não-seletivos.

Estudos de curto prazo demonstraram que **SELOZOK** pode causar um discreto aumento nos triglicérides e uma redução nos ácidos graxos livres no sangue. Em alguns casos, foi observada uma pequena redução na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora em uma proporção menor do que a observada após a administração de betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, foi demonstrada uma redução significativa nos níveis séricos totais de colesterol após tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

A qualidade de vida é mantida inalterada ou é melhorada durante o tratamento com **SELOZOK**.

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio. Além disso, **SELOZOK** demonstrou aumentar a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Efeitos na hipertensão

SELOZOK reduz a pressão arterial elevada tanto em pacientes na posição supina quanto na ortostática. Pode ser observado aumento na resistência periférica após a instituição do tratamento com metoprolol, mas com curta duração (poucas horas) e clinicamente insignificante. Durante tratamento à longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido a reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo à longo prazo com o metoprolol reduz a hipertrofia ventricular esquerda e melhora a função diastólica ventricular esquerda e o enchimento ventricular esquerdo.

Em homens com hipertensão arterial leve a moderada, metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido ao risco reduzido de morte cardiovascular súbita, reduzir o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal e de acidente vascular cerebral.

Efeitos na angina pectoris

Em pacientes com angina pectoris, metoprolol tem demonstrado reduzir a frequência, a duração e a gravidade, tanto das crises de angina, quanto dos episódios de isquemia silenciosa e demonstrou aumentar a capacidade física de trabalho.

Efeitos no ritmo cardíaco

Em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extra-sístoles ventriculares, **SELOZOK** reduz a frequência ventricular e as extra-sístoles ventriculares. Sua ação antiarrítmica é devida principalmente à inibição da automaticidade das células marcapasso e ao prolongamento do tempo de condução A-V.

Efeitos no infarto do miocárdio

Em pacientes com suspeita ou infarto do miocárdio confirmado, o metoprolol reduz a mortalidade, principalmente devido à redução do risco de morte súbita.

Presume-se que este efeito seja em parte devido à prevenção da fibrilação ventricular.

O efeito antifibrilatório pode ser devido a um mecanismo duplo: um efeito vagal na barreira hematoencefálica, influenciando de maneira benéfica a estabilidade elétrica do coração, e

um efeito antiisquêmico cardíaco direto simpático, influenciando de maneira benéfica à contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também é observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com *diabetes mellitus*.

O metoprolol tem também demonstrado reduzir o risco de reinfarto do miocárdio não-fatal.

Efeitos nas desordens cardíacas com palpitações e enxaqueca

SELOZOK é adequado para o tratamento de transtornos cardíacos funcionais com palpitações e é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de aproximadamente 50%.

A biodisponibilidade da preparação de liberação controlada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com o comprimido convencional. Entretanto, isso demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (AUEC) para a frequência cardíaca é a mesma que para os comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5-10 %.

O comprimido de liberação controlada consiste de múltiplos grânulos de succinato de metoprolol. Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a velocidade de liberação do metoprolol.

O comprimido desintegra-se rapidamente após a ingestão, dispersando os grânulos ao longo do trato gastrointestinal, os quais vão liberando o metoprolol continuamente por cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação do metoprolol é em média de 3,5 horas. Assim, uma concentração plasmática constante de metoprolol é alcançada com intervalo de administração de 24 horas. A velocidade de liberação é independente de fatores fisiológicos, tais como, pH, alimentos e peristaltismo.

Metabolismo e eliminação

O metoprolol sofre metabolismo oxidativo no fígado primariamente pela isoenzima CYP2D6. Três principais metabólitos foram identificados, entretanto nenhum deles tem efeito betabloqueador de importância clínica.

Via de regra, mais de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como droga inalterada, podendo aumentar para até 30% em casos isolados. A meia-vida de eliminação do metoprolol no plasma é em média de 3,5 horas (extremos: 1 e 9 horas). A taxa de depuração total é de aproximadamente 1 l/min.

Os pacientes idosos não apresentam alterações significativas na farmacocinética do metoprolol, em comparação com pessoas jovens.

A biodisponibilidade sistêmica e a eliminação do metoprolol não são alteradas em pacientes com função renal reduzida. Entretanto, a excreção dos metabólitos é reduzida. Foi observado um acúmulo significativo dos metabólitos em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 5 ml/min. Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito betabloqueador.

A farmacocinética do metoprolol é pouco afetada pela diminuição da função hepática. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática grave e derivação portacava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose portacava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 l/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo (AUC) até 6 vezes maiores que em indivíduos sadios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência cardíaca:

Em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional da New York Heart Association (NYHA) II-IV) e fração de ejeção reduzida ($\leq 0,40$), **SELOZOK** demonstrou aumentar a sobrevida e reduzir o número de hospitalizações em consequência do agravamento da insuficiência cardíaca. Além disso, o tratamento com **SELOZOK** aumentou a fração de ejeção, reduziu o volume diastólico final e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, melhorou a classe funcional de NYHA e aumentou a qualidade de vida.

No estudo MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) o tratamento com succinato de metoprolol adicionado ao tratamento padrão com inibidores da ECA e diuréticos, em pacientes com FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) reduzida e sintomas de insuficiência cardíaca crônica, de leve à grave, reduziu:

- Em 34% a mortalidade por qualquer causa ($p=0,0062$ (ajustado), $p=0,00009$ (nominal));
- Em 19% a mortalidade por eventos combinados e todas as causas de hospitalização ($p=0,00012$);
- Em 31% a mortalidade por eventos combinados e hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca ($p < 0,00001$);
- Em 32% a mortalidade por eventos combinados e transplante do coração ($p=0,0002$);
- Em 38% a mortalidade cardiovascular ($p=0,00003$);
- Em 41% a morte súbita ($p=0,0002$);
- Em 49% a mortalidade devido ao agravamento da insuficiência cardíaca ($p=0,0023$);
- Em 39% a incidência de morte cardíaca e infarto agudo do miocárdio não-fatal ($p < 0,00001$);
- Em 32% a mortalidade por eventos combinados e a hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca ($p < 0,00001$);
- Em 30% o número de hospitalizações devido ao agravamento da insuficiência cardíaca e em 15% o número de hospitalizações devido a causas cardiovasculares ($p=0,0003$). (Hjalmarson A *et al.* *JAMA* 2000; 283: 1295-302; MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2001-7)

Hipertensão arterial:

Em um estudo comparativo com placebo, que usou dados de três amostras combinadas, **SELOZOK** foi significativamente superior na redução da pressão arterial supina após 24 horas (Westergren *et al.* *Curr Ther Res* 1994; 55:142-8).

Angina pectoris:

Em um estudo controlado com placebo, houve uma redução significativa do número de crises anginosas. Além disso, houve também um aumento significativo na capacidade de exercício (Bongers V, Sabin GV. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 103-10; Egstrup K *et al.* *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33(suppl): S45-9).

Pós-infarto:

Sabe-se que no pós-infarto, os pacientes que recebem betabloqueadores podem apresentar uma melhora na sobrevida de até 40%. Em um estudo que comparou doses de metoprolol de 50, 100 e 200 mg por dia, mostrou-se que após 5 anos houve uma mortalidade de 33% nos pacientes que receberam 200 mg/dia enquanto no grupo de pacientes que não receberam betabloqueadores, a mortalidade foi de 61% (Herlitz J *et al.* *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(6): 589-95).

Arritmias:

A estimulação beta-adrenérgica aumenta a magnitude da atividade da corrente de cálcio, aumenta a repolarização do potássio e do cloreto e aumenta a atividade de marcapasso

(aumentando o ritmo sinusal). Além disso, um estresse agudo pode diminuir os níveis do potássio. Assim, o uso de drogas betabloqueadoras, que inibem esses efeitos, podem ter uma ação antiarrítmica através da redução da frequência cardíaca, redução do cálcio intracelular e da redução do automatismo após a despolarização. Em tecidos isquemiados agudamente, os betabloqueadores aumentam a necessidade de energia para fibrilar o coração, o que é um efeito antiarrítmico. Esses efeitos parecem ser os responsáveis pela redução de mortalidade em pacientes pós infartados tratados com metoprolol.

Assim como com os bloqueadores de canal de cálcio, um importante efeito do tratamento com betabloqueadores é o aumento do tempo de condução do nó AV. Assim, os betabloqueadores também são úteis no controle de arritmias reentrantes que envolvam o nó AV e no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial.

(Sanguinetti MC *et al.* J General Physiol 1990; 96: 195-215; Hume JR & Harvey RD Am J Physiol 1991; 261: C399-412; Anderson JL *et al.* Am J Cardiol 1983; 51: 1196-1202; Roden DM In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, 1996, Hardman JG & Limbird LE (eds)).

Profilaxia da enxaqueca:

A eficácia dos betabloqueadores na profilaxia das crises de enxaqueca já é bem estabelecida. Vários estudos mostram que o metoprolol na dose de 200 mg/dia é eficaz na redução do número de crises de enxaqueca. No entanto, doses menores também podem ser eficazes em alguns pacientes (Limmroth V, Michel MC Br J Clin Pharmacol 2001; 52(3): 237-43).

3. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial - redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária, incluindo morte súbita; alterações do ritmo cardíaco (incluindo especialmente taquicardia supraventricular); angina pectoris; tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; alterações cardíacas funcionais com palpitações; profilaxia da enxaqueca e como um adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave (para aumentar a sobrevida, reduzir a hospitalização, melhorar a função ventricular esquerda, melhorar a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhorar a qualidade de vida).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

SELOZOK é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial, choque cardiogênico e arteriopatia periférica grave.

O metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de Usar

SELOZOK deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio.

Este medicamento não pode ser mastigado ou esmagado.

Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

A dose recomendada de **SELOZOK** é de uma dose única diária por via oral.

- Hipertensão:

A dosagem recomendada para pacientes com hipertensão leve à moderada é 50 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem a 50 mg, a dose pode ser aumentada para 100 a 200 mg uma vez ao dia ou combinada com outros agentes anti-hipertensivos.

O tratamento anti-hipertensivo de longa duração com doses diárias de 100 - 200 mg de metoprolol tem demonstrado reduzir a mortalidade total incluindo morte cardiovascular súbita, acidente vascular cerebral e eventos coronarianos em pacientes hipertensos.

- Angina pectoris:

A dosagem recomendada é 100-200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Se necessário, **SELOZOK** pode ser combinado com outros agentes antianginosos.

- Insuficiência cardíaca crônica:

A dose de **SELOZOK** deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabilizados com outro tratamento de insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é um comprimido de 25 mg uma vez ao dia. Recomenda-se que os pacientes com classes funcionais III-IV de NYHA comecem com meio comprimido de 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana. Recomenda-se que a dose seja dobrada a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou até a dose máxima tolerada). Durante o tratamento à longo prazo, o objetivo deve ser atingir a dose de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou a dose máxima tolerada).

Em cada nível posológico, o paciente deve ser avaliado cuidadosamente no que se refere à tolerabilidade. Em caso de hipotensão, pode ser necessário reduzir a medicação concomitante. A hipotensão inicial não significa necessariamente que a dose não possa ser tolerada no tratamento crônico, mas o paciente deve ser mantido com a menor dose, até se estabilizar.

- Arritmias cardíacas:

A dosagem recomendada é de 100-200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia.

- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:

Foi demonstrado que o tratamento à longo prazo com o metoprolol em doses de 200 mg, administrados uma vez ao dia, reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e reduz o risco de reinfarto (também em pacientes com *diabetes mellitus*).

- Alterações cardíacas funcionais com palpitações:

A dosagem recomendada é 100 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.

- Profilaxia da enxaqueca:

A dosagem recomendada é 100 - 200 mg uma vez ao dia.

Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com **SELOZOK**.

Insuficiência hepática: normalmente, não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, porque o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação protéica (5%-10%). Quando há sinais de sério comprometimento da função hepática (por exemplo, pacientes

submetidos à cirurgia de derivação), deve-se considerar uma redução da dose.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Cada comprimido de **SELOZOK** contendo succinato de metoprolol 23,75 mg, 47,5 mg e 95 mg, equivale a, respectivamente, tartarato de metoprolol 25 mg, 50 mg e 100 mg.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **SELOZOK**, deve-se tomá-lo assim que lembrar, contanto que seja pelo menos 12 horas antes da próxima dose. Se for menos de 12 horas, deve-se tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

7. ADVERTÊNCIAS

Não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores.

Pacientes com doenças broncoespáticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, **SELOZOK** pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespática que não respondem, ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos.

Geralmente, quando estiver tratando pacientes com asma, deve-se administrar terapia concomitante com agonista beta-2 (comprimidos e/ou aerossol). Pode haver necessidade de ajuste da dose do agonista beta-2 (aumento) quando o tratamento com **SELOZOK** é iniciado. O risco de **SELOZOK** interferir com receptores beta-2 é, entretanto, menor quando comparado a formulações convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos.

SELOZOK deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Betabloqueadores podem mascarar taquicardia ocorrendo com hipoglicemia, mas outras manifestações como vertigem e sudorese podem não ser significativamente afetadas. Durante o tratamento com **SELOZOK**, o risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia é provavelmente menor do que com tratamento com comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos e muito menor do que com betabloqueadores não-seletivos.

A estimulação simpática é um componente vital de suporte da função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e os betabloqueadores possuem o risco potencial de depressão da contractilidade do miocárdio, podendo precipitar uma insuficiência cardíaca mais severa. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos, **SELOZOK** deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos quanto **SELOZOK** diminuem a condução A-V. Muito raramente, uma alteração preexistente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, a bloqueio A-V).

O uso de betabloqueadores por um período de tempo prolongado pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Nos primeiros sinais ou sintomas de iminência de insuficiência cardíaca, os pacientes devem ser totalmente digitalizados e/ou receber diuréticos. A resposta deve ser atentamente observada. Se a insuficiência cardíaca persistir, o tratamento com **SELOZOK** deve ser suspenso.

Se os pacientes desenvolverem crescente bradicardia, deve-se reduzir a dose de **SELOZOK** ou suspender a medicação gradualmente.

SELOZOK pode precipitar ou agravar os sintomas de arteriopatia periférica, devendo ser usado com cautela nestas condições.

Se utilizado em pacientes com feocromocitoma, deve-se administrar concomitantemente um alfa-bloqueador.

A biodisponibilidade do metoprolol pode estar aumentada em pacientes com cirrose hepática, por isso deve ser usado sob cuidado nestes pacientes.

A necessidade ou desejo de retirar a terapia betabloqueadora antes de cirurgias maiores é controversa, a habilidade prejudicada do coração para responder a estímulos adrenérgicos

reflexos pode aumentar os riscos de anestesia geral e procedimentos cirúrgicos. **SELOZOK**, como outros betabloqueadores, é um inibidor competitivo de agonistas de beta-receptores e seus efeitos podem ser revertidos pela administração destes agentes, por exemplo, dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, estes pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando **SELOZOK**. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos à cirurgia.

A suspensão abrupta da medicação é perigosa, especialmente em pacientes de alto risco e, portanto, não deve ser realizada. Após a interrupção abrupta da terapia com certos agentes bloqueadores, têm ocorrido exacerbações de angina pectoris e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com **SELOZOK**, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade. A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar muito ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de **SELOZOK** deve ser imediatamente reiniciada, pelo menos temporariamente, e devem ser tomadas outras medidas apropriadas para o controle da angina instável. Sabendo-se que a doença da artéria coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente, mesmo em pacientes tratados apenas para hipertensão. Se ocorrerem quaisquer sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada. A retirada abrupta de betabloqueador pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e também aumentar o risco de infarto do miocárdio e morte súbita.

Em pacientes utilizando betabloqueadores, o choque anafilático manifesta-se com maior intensidade.

O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (ex.: taquicardia). Pacientes suspeitos de apresentarem tireotoxicoses devem ser controlados cuidadosamente para evitar interrupção abrupta do bloqueio beta, o que pode precipitar uma descompensação do quadro.

Interferências com exames laboratoriais: o uso de **SELOZOK** pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (DHL).

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com sério comprometimento da função hepática, ver item Posologia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: deve-se avaliar a reação dos pacientes ao medicamento antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer vertigem ou fadiga.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

SELOZOK somente deve ser usado durante a gravidez ou lactação se for absolutamente necessário. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.

A quantidade de metoprolol ingerida pelo lactente através do leite materno, entretanto, parece ser insignificante com relação ao efeito betabloqueador no mesmo, se a mãe é tratada com metoprolol em doses terapêuticas.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metoprolol é um substrato para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Drogas que atuam como substâncias indutoras enzimáticas e inibidoras enzimáticas podem exercer uma influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. Os níveis plasmáticos de metoprolol podem ser elevadas pela co-administração de compostos metabolizados pela CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas do receptor de histamina 2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX 2. A concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e hidralazina.

Recomenda-se cuidado especial quando se associar **SELOZOK** a bloqueadores ganglionares simpáticos, inibidores da MAO (monoaminoxidase) ou outros betabloqueadores (ex.: colírio).

Se tratamento concomitante com clonidina for descontinuado, a medicação betabloqueadora deve ser retirada vários dias antes da clonidina.

Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio (particularmente do tipo verapamil e diltiazem). Pacientes tratados com betabloqueadores, não devem receber administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o dromotropismo cardíacos de antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).

A associação de digitálicos glicosídeos e betabloqueadores, pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e pode induzir a bradicardia.

Em pacientes recebendo terapia com betabloqueador, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor.

O tratamento concomitante com indometacina ou outros fármacos inibidores da prostaglandina sintetase pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

Sob certas condições, quando a epinefrina é administrada em pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardiosseletivos interferem em menor grau com o controle da pressão sanguínea que os não-seletivos.

Pode ser necessário um ajuste da dose de hipoglicemiantes orais em pacientes sob tratamento com betabloqueadores.

O metoprolol pode reduzir a taxa de depuração plasmática de outras drogas (ex.: lidocaína). Drogas depletoras das catecolaminas (ex.: reserpina), proporcionam um efeito aditivo quando usadas junto a agentes betabloqueadores.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

SELOZOK é bem tolerado e as reações adversas têm sido, geralmente, leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina, principalmente com o metoprolol convencional (tartarato de metoprolol). Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol. As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum (1-9,9%), incomum (0,1-0,9%), rara (0,01-0,09%) e muito rara ($< 0,01\%$).

Sistema Cardiovascular:

Comum: bradicardia, alterações posturais (muito raramente com síncope), mãos e pés frios, fenômeno de Raynaud e palpitações.

Incomum: deterioração dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, em pacientes com infarto agudo do miocárdio*, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema, dor precordial e hipotensão.

Rara: alterações da condução cardíaca e arritmias cardíacas.

Muito rara: gangrena, em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves preexistentes.

* Excesso de frequência de 0,4% comparado com placebo em um estudo com 46000 pacientes quando a frequência de choque cardiogênico foi de 2,3% no grupo metoprolol e 1,9% no grupo placebo no subgrupo de pacientes com menor índice de risco de choque. O índice de risco de choque foi baseado no risco absoluto em cada paciente individualmente derivado da idade, sexo, *time delay*, classe Killip, pressão sanguínea, frequência cardíaca, anormalidades no ECG e histórico de hipertensão prévia. O grupo de pacientes com menor índice de risco de choque corresponde aos pacientes nos quais metoprolol é recomendado para o uso em infarto do miocárdio.

Sistema Nervoso Central:

Muito comum: fadiga e astenia.

Comum: vertigem e cefaléia.

Incomum: parestesia e câibras musculares.

Sistema Gastrointestinal:

Comum: náuseas, dor abdominal, diarreia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

Sistema Hematológico:

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.

Sistema Hepático:

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo:

Incomum: ganho de peso.

Músculo-esquelético:

Muito rara: artralgia.

Efeitos Psiquiátricos:

Incomum: depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia e pesadelos.

Rara: nervosismo, ansiedade e impotência/disfunção sexual.

Muito rara: amnésia/comprometimento da memória, confusão e alucinações.

Sistema Respiratório:

Comum: dispnéia de esforço.

Incomum: broncospasmo.

Rara: rinite.

Órgãos dos Sentidos:

Rara: distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos e conjuntivite.

Muito rara: zumbido e distúrbios do paladar.

Pele:

Incomum: exantema (na forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas) e sudorese aumentada.

Rara: perda de cabelo.

Muito rara: reações de fotossensibilidade e agravamento da psoríase.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

11. SUPERDOSE

Sintomas: a superdosagem por **SELOZOK** pode ocasionar hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, parada cardíaca, broncoespasmo, alteração da consciência/coma, náuseas, vômitos e cianose.

A ingestão concomitante de álcool, anti-hipertensivos, quinidina ou barbitúricos pode agravar as condições do paciente.

As primeiras manifestações de superdosagem podem ser observadas em 20 minutos a 2 horas após a ingestão da droga.

Tratamento: carvão ativado e, se necessário, lavagem gástrica. Na presença de hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca iminente, recomenda-se a administração intravenosa de um agonista beta-1 até que se obtenha o efeito desejado. Quando um agonista beta-1 não estiver disponível, pode-se administrar dopamina ou sulfato de atropina i.v. para bloquear o nervo vago. Se o efeito não for satisfatório, pode-se administrar outros agentes simpatomiméticos, tais como, dobutamina ou norepinefrina. Pode-se também administrar glucagon na dose de 1-10 mg. Pode ser necessário o uso de marcapasso.

Para combater o broncoespasmo, pode-se administrar um agonista beta-2 i.v..

Deve-se observar que as doses dos fármacos (antídotos) necessárias para o tratamento da superdosagem do bloqueio beta são muito maiores do que as doses terapêuticas normalmente recomendadas. Isto ocorre porque os receptores beta estão ocupados pelo betabloqueador.

12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

IV) DIZERES LEGAIS

SELOZOK 25, 50 e 100 mg- ANVISA/MS - 1.1618.0077

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB - Södertälje - Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Logo do SAC: 0800- 0145578

SZK001_BP