



SELOPRESS

AstraZeneca do Brasil Ltda.

comprimido simples

tartarato de metoprolol 100 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg

SELOPRESS®
tartarato de metoprolol /hidroclorotiazida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SELOPRESS®
tartarato de metoprolol /hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 100/12,5 mg em embalagens com 20 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **SELOPRESS** contém 100 mg de tartarato de metoprolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeito na hipertensão

O metoprolol 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 a longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido à reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo a 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, o 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.

A hidroclorotiazida na dose de 12,5 mg tem demonstrado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando administrada com 100 mg de metoprolol.

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

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Metoprolol

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 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.

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

O metoprolol 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 o metoprolol 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 o tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa de sódio, principalmente nos túbulos distais renais e promove a excreção de sódio, cloreto e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de maneira dose-dependente, mas por outro lado o cálcio é reabsorvido em uma maior extensão. Uma dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida tem demonstrado ser suficiente na obtenção da diurese. A hidroclorotiazida reduz o débito cardíaco, diminui o volume plasmático e o fluido extracelular. Durante terapia de longa duração, a resistência periférica é reduzida.

SELOPRESS

A hidroclorotiazida tem demonstrado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando administrada em adição ao metoprolol.

O metoprolol contrabalança o aumento da renina, que sabidamente ocorre durante a monoterapia com diuréticos. Contrabalança ainda a redução de potássio sérico, que sabidamente ocorre durante o tratamento com diuréticos.

Propriedades Farmacocinéticas

Metoprolol

Absorção e distribuição

O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Dentro da faixa de doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas se elevam linearmente em relação à dose. Os picos de concentrações plasmáticas são atingidos após aproximadamente 1,5 - 2 horas. Embora os perfis plasmáticos exibam uma ampla variabilidade interindividual, eles mostram boa reprodutibilidade em cada indivíduo.

Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de aproximadamente 50%. Em administrações repetidas, a porção da dose disponível sistemicamente aumenta para aproximadamente 70%. A ingestão concomitante com alimentos pode aumentar a disponibilidade sistêmica da dose oral em aproximadamente 30 - 40%. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5 - 10%.

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.

Cerca de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como fármaco inalterado, 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 velocidade 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 porta cava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose porta cava 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.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de aproximadamente 60-80%. O perfil de concentração plasmática é similar a outras preparações de liberação imediata com um pico plasmático alcançado após aproximadamente 2 horas.

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que integralmente como fármaco inalterado pelos rins. Sua eliminação no plasma é bifásica com uma meia-vida de eliminação de 9-14 horas.

SELOPRESS

Não foi encontrada interação farmacocinética entre metoprolol e hidroclorotiazida, quando administrados isoladamente ou em associação fixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SELOPRESS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol ou aos seus derivados, à hidroclorotiazida ou à qualquer outro fármaco derivado sulfonamídico e aos outros componentes da fórmula.

Metoprolol é contraindicado em pacientes com bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III; insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão); pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta; síndrome do nó sinoatrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso); choque cardiogênico; bradicardia sinusal clinicamente relevante 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.

Hidroclorotiazida é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves; hipocalcemia e hiponatremia resistentes à terapia de reposição; hipercalcemia e hiperuricemia sintomática e anúria.

1º trimestre da gravidez e lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Pacientes com doenças broncoespáticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, succinato de metoprolol pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica 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 **SELOPRESS** é iniciado.

O tartarato de metoprolol 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 metoprolol, há menor risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia do que com betabloqueadores não-seletivos.

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ter a descompensação tratada antes e durante o tratamento com **SELOPRESS**.

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, tartarato de metoprolol deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos, quanto tartarato de metoprolol 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 tartarato de metoprolol deve ser suspenso.

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

SELOPRESS 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.

O tartarato de metoprolol, 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 ser sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

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.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando **SELOPRESS**. 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 do peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com **SELOPRESS**, recomenda-se que seja feita de forma gradual, quando possível. Muitos pacientes podem ter a medicação retirada em um período de 14 dias. Isto pode ser feito reduzindo a dose diária em passos sequenciais alcançando uma dose final de 25 mg uma vez ao dia. No decurso da retirada do medicamento, deve-se manter estreita vigilância, especialmente em pacientes com coronariopatia isquêmica. Se a angina piorar muito ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de **SELOPRESS** 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. O risco de eventos coronarianos, incluindo morte súbita, pode aumentar durante a retirada do betabloqueador.

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.

Terapia com tiazidas em altas doses pode causar hiperuricemias e até mesmo precipitar a gota. O diabetes latente pode se manifestar durante terapia com tiazidas.

Os diuréticos, em altas doses, podem precipitar a azotemia em pacientes com doença renal. Os efeitos acumulativos da hidroclorotiazida podem se desenvolver em pacientes com função renal prejudicada. Se a insuficiência renal tornar-se evidente, **SELOPRESS** deve ser descontinuado.

Foi demonstrado que **SELOPRESS** não interfere no balanço de potássio. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar distúrbios no balanço hídrico e eletrolítico com doses maiores de hidroclorotiazida. Os pacientes devem observar os sinais clínicos de distúrbio hidroeletrólítico, isto é, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica. Os sinais e sintomas de advertência são: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, confusão, cãibras, dor muscular, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia, náuseas e vômitos. A hipocalemia pode causar arritmia cardíaca e pode exacerbar a resposta tóxica ao efeito dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).

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

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.

Como a hidroclorotiazida não é recomendada durante a gravidez e lactação, **SELOPRESS** não deve ser utilizado, a menos que absolutamente necessário.

Metoprolol

O metoprolol não deve ser administrado durante a gravidez e lactação, a menos que seu uso seja considerado essencial. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Sugere-se que acompanhamento materno-fetal apropriado seja realizado em mulheres grávidas tratadas com metoprolol. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.

O metoprolol é excretado no leite materno em quantidades muito pequenas e o efeito betabloqueador na criança é insignificante quando a mãe é tratada com as doses terapêuticas.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida pode, como qualquer outro diurético tiazídico, reduzir o volume plasmático bem como a circulação sanguínea útero-placentária. Durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, o uso de hidroclorotiazida é aplicável somente por razões imperativas.

A hidroclorotiazida passa para o leite materno e deve-se considerar a interrupção da medicação ou da amamentação ou substituição pela monoterapia com o metoprolol.

Atenção: este medicamento contém lactose (47,5 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metoprolol

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos que atuam como substâncias indutoras e inibidores enzimáticos podem exercer uma influência nos níveis plasmáticos do metoprolol. Os níveis plasmáticos do metoprolol podem ser aumentados pela coadministração de compostos metabolizados pelo CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática do metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser aumentada pelo álcool e hidralazina.

Pacientes recebendo tratamento concomitante com agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores (por ex.: colírios) ou inibidores da MAO (monoaminoxidase) devem ser cuidadosamente monitorados.

Se o 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 inotrópicos e dromotrópicos de agentes antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).

A associação de digitálicos glicosídicos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e induzir 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 (adrenalina) é administrada a pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardiosseletivos interferem muito menos no controle da pressão sanguínea do 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 velocidade de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).

Hidroclorotiazida

Em geral, as interações listadas abaixo são relevantes somente em doses de hidroclorotiazida superiores à contida em **SELOPRESS**:

- hipocalemia que pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).

- pode ocorrer hipocalemia durante o uso concomitante de esteroides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

- a necessidade de insulina pelos diabéticos pode ser aumentada, diminuída ou inalterada.
- as tiazidas podem diminuir a resposta arterial à norepinefrina, mas não o suficiente para impedir a eficiência do agente pressor para o uso terapêutico.
- as tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina e diminuir a depuração renal de lítio, aumentando assim, o risco da toxicidade por lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SELOPRESS deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

SELOPRESS tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SELOPRESS é apresentado na forma de comprimidos brancos ou quase brancos, circulares e marcados em um de seus lados com A/mH e a outra face do comprimido é lisa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral, com o estômago vazio.

Posologia

A dose diária recomendada é de 1 a 2 comprimidos. A dose diária total pode ser administrada como dose única ou dividida em 2 administrações, pela manhã e à noite.

Insuficiência renal: **SELOPRESS** deve ser descontinuado se a insuficiência renal for evidente.

Insuficiência hepática: **SELOPRESS** não deve ser administrado à pacientes com insuficiência hepática grave porque a hidroclorotiazida é contraindicada nesses pacientes.

Pacientes Idosos: não é necessário ajuste de dose.

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

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **SELOPRESS** e ainda estiver faltando 4 horas para a próxima tomada, deve-se tomar a dose perdida, se o paciente só se lembrar quando estiver faltando menos de 4 horas para a próxima tomada, deve tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SELOPRESS 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. Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol, hidroclorotiazida ou metoprolol + hidroclorotiazida.

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum (1/10), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Metoprolol

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 e dor precordial.

Rara: alterações na 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, com infarto agudo do miocárdio, quando a frequência de choque cardiológico 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.

Comum: vertigem e cefaléia.

Incomum: parestesia e cãibras musculares.

Sistema Gastrointestinal

Comum: náusea, dor abdominal, diarréia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

Sistema Hematológico

Muito rara: trombocitopenia.

Sistema Hepático

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo

Incomum: ganho de peso.

Músculo-esquelético

Muito rara: artralgia e astenia.

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: broncoespasmo.

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.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é geralmente bem tolerada nas doses utilizadas na associação. Os possíveis efeitos indesejáveis em altas doses também estão listados.

Sistema Cardiovascular

Incomum: hipotensão ortostática que pode ser potencializada por álcool.

Sistema Nervoso Central

Comum: cefaléia, vertigem e tontura.

Rara: parestesia.

Sistema Gastrointestinal

Incomum: anorexia, irritação gástrica, náusea, vômito, cólicas, diarréia e constipação.

Rara: pancreatite.

Sistema Hematológico

Rara: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia aplástica.

Sistema Hepático

Rara: colestase intra-hepático ou icterícia.

Metabolismo

Comum: hiperuricemias, hiperglicemias, glicosúria e hipocalêmias.

Efeitos Psiquiátricos

Rara: distúrbios do sono, impotência e depressão.

Órgãos dos Sentidos

Desconhecida: miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado.

Pele

Incomum: urticária, exantema e fotossensibilidade.

Rara: vasculite necrotizante.

Desconhecida: lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso cutâneo.

Geral

Rara: idiossincrasia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Metoprolol

Os sintomas de superdosagem podem incluir hipotensão, insuficiência cardíaca, bradicardia, bradiarritmia, distúrbios da condução cardíaca e broncoespasmo.

Hidroclorotiazida

Na superdosagem por hidroclorotiazida, o fato mais relevante é a perda aguda de líquido e eletrólitos. Os seguintes sintomas também podem ser observados: vertigem, sedação/alteração da consciência, hipotensão e cãibras musculares.

Tratamento

O tratamento deve ser realizado em local com medidas de atendimento, monitoramento e supervisão adequados.

Se necessário, lavagem gástrica e carvão ativado podem ser utilizados.



Atropina, drogas estimulantes do sistema adrenérgico ou marcapasso podem ser utilizados no tratamento de bradicardia e desordens de condução cardíaca.

Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque devem ser adequadamente tratados com expansores de volume, injeção de glucagon (seguido de uma infusão intravenosa de glucagon se necessário), administração intravenosa de fármacos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com um agonista beta 1 quando houver vasodilatação. O uso intravenoso de Ca^{2+} também pode ser considerado.

Broncoespasmo geralmente pode ser revertido por broncodilatadores.. Pode ser indicado um expensor de volume e eletrólitos intravenosos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0072

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

SLP007

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/01/2015.



SAC 
Serviço de
Atendimento
ao Cliente
0800 014 5578



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/07/2013	0564296135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0564296135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Todos os itens foram alterados em decorrência da adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	Selopress Comprimidos simples de 100/12,5
14/05/2014	0372833141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	0372833141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	Advertências e Precauções e Reações Adversas	VP e VPS	Selopress Comprimidos simples de 100/12,5
22/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	Dizeres legais	VP e VPS	Selopress Comprimidos simples de 100/12,5



SELOPRESS ZOK

AstraZeneca do Brasil Ltda.

comprimidos revestidos de liberação controlada

succinato de metoprolol 100 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg

SELOPRESS ZOK®
succinato de metoprolol / hidroclorotiazida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SELOPRESS ZOK®
(succinato de metoprolol / hidroclorotiazida)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação controlada de 100/12,5 mg em embalagens com 20 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação controlada de **SELOPRESS ZOK** contém 95 mg de succinato de metoprolol (equivale a 100 mg de tartarato de metoprolol), em formulação de liberação controlada, e 12,5 mg de hidroclorotiazida, em formulação de liberação imediata.

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de 8 semanas, aberto e multicêntrico, foram avaliados 14.964 pacientes portadores de hipertensão com relação à eficácia e tolerabilidade do tratamento com **SELOPRESS ZOK**. No final do estudo, 92,2% dos pacientes atingiram o objetivo do estudo, com uma redução significativa da pressão sistólica e diastólica média após 8 semanas. Esse efeito ocorreu independentemente da idade, sexo, peso, tipo de hipertensão e doenças concomitantes (Hildemann SK et al. Clin Drug Invest 2002; 22(11):719-29).

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

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SELOPRESS ZOK contém succinato de metoprolol em formulação de múltiplos grânulos de liberação controlada e hidroclorotiazida presente na massa inerte do comprimido. Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a liberação do metoprolol.

Propriedades Farmacodinâmicas

- metoprolol

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 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.

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

O metoprolol interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos.

O metoprolol interfere muito menos na resposta cardiovascular para hipoglicemia do que os betabloqueadores não-seletivos.

Estudos de curto prazo demonstraram que o metoprolol 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 o tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

- Efeito na hipertensão

O metoprolol 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 em longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida devido à reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo em 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, o metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido ao risco reduzido de morte cardiovascular súbita, o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal e o risco de acidente vascular cerebral.

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa de sódio, principalmente nos túbulos distais renais e promove a excreção de sódio, cloreto e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de maneira dose-dependente, mas por outro lado o cálcio é reabsorvido em uma maior extensão. Uma dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida tem demonstrado ser suficiente na obtenção da diurese. A hidroclorotiazida reduz o débito cardíaco, diminui o volume plasmático e o fluido extracelular. Durante terapia de longa duração, a resistência periférica é reduzida.

- SELOPRESS ZOK

A hidroclorotiazida na dose de 12,5 mg tem demonstrado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando administrada com 100 mg de metoprolol.

O metoprolol neutraliza o aumento da renina, que conhecidamente ocorre durante a monoterapia com diuréticos. Também neutraliza a redução de potássio sérico, que ocorre durante o tratamento com diuréticos. O metoprolol em formulação de liberação controlada (SeloZok) proporciona um perfil constante de concentração plasmática em tempo e efeito (bloqueador beta-1) durante 24 horas, que também foi atingido durante o tratamento com a associação metoprolol de liberação controlada e hidroclorotiazida (**SELOPRESS ZOK**).

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.

Propriedades Farmacocinéticas

- metoprolol

- Absorção e distribuição

O succinato de 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, isto 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 comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5-10%.

- 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.

Cerca de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como fármaco inalterado, 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). Entretanto, as características da liberação controlada proporcionam concentrações plasmáticas constantes e eficazes por 24 horas com a administração única diária. A velocidade 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 saudáveis.

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de aproximadamente 60-80%.

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que integralmente como fármaco inalterado pelos rins. Sua eliminação do plasma é bifásica com uma meia-vida de eliminação de 9-14 horas.

- SELOPRESS ZOK

Não foi encontrada interação farmacocinética entre metoprolol e hidroclorotiazida, quando administrados em combinação na forma convencional ou de liberação controlada.

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.

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após a desintegração do comprimido. O perfil de concentração plasmática é similar ao de outras preparações de liberação imediata, com um pico plasmático alcançado após aproximadamente 2 horas.

Dados de Segurança Pré-clínica

Não foi encontrado nenhum dado relevante.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SELOPRESS ZOK é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol ou aos seus derivados, à hidroclorotiazida ou a qualquer outro fármaco derivado sulfonamídico e aos outros componentes da fórmula.

O **metoprolol** é contraindicado em pacientes com 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; síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso); choque cardiogênico; bradicardia sinusal clinicamente relevante 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 $\geq 0,24$ segundos ou a pressão sistólica for ≤ 100 mmHg.

A **hidroclorotiazida** é contraindicada em pacientes com insuficiências renal ou hepática graves; hipocalémia e hiponatremia resistentes à terapia de reposição; hipercalcemia e hiperuricemia sintomática e anúria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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, succinato de metoprolol pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica que não respondem ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos.

Geralmente, durante o tratamento de 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 **SELOPRESS ZOK** é iniciado.

O succinato de metoprolol 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 metoprolol, há menor risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia do que com betabloqueadores não-seletivos.

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ter sua descompensação tratada antes e durante o tratamento com **SELOPRESS ZOK**.

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, succinato de metoprolol deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos, quanto succinato de metoprolol 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 succinato de metoprolol deve ser suspenso.

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

SELOPRESS ZOK 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.

O succinato de metoprolol, 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.

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 em anestesia geral e procedimentos cirúrgicos.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado que o paciente está tomando **SELOPRESS ZOK**. 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 do peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com succinato de metoprolol, 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. Esta redução gradual da dose pode ser realizada apenas pela administração de comprimidos de succinato de metoprolol (SeloZok). 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 **SELOPRESS ZOK** 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. Se ocorrerem quaisquer sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada.

A retirada abrupta de betabloqueadores pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e assim como 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.

Foi demonstrado que uma combinação de 100 mg de metoprolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida não interfere no balanço de potássio. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar distúrbios no balanço hídrico e eletrolítico com doses maiores de hidroclorotiazida. Os pacientes devem observar os sinais clínicos de distúrbio hidroeletrólítico, isto é, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica. Os sinais e sintomas de advertência são: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, confusão, cãibras, dor muscular, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia, náuseas e vômitos. A hipocalêmia pode causar arritmia cardíaca e pode exacerbar a resposta tóxica ao efeito dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).

Terapia com tiazidas em altas doses pode causar hiperuricemias e até mesmo precipitar a gota. O diabetes latente pode se manifestar durante terapia com tiazidas.

Os diuréticos, em altas doses, podem precipitar a azotemia em pacientes com doença renal. Os efeitos acumulativos da hidroclorotiazida podem se desenvolver em pacientes com função renal prejudicada. Se a insuficiência renal tornar-se evidente, **SELOPRESS ZOK** deve ser descontinuado.

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 tontura 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.

Como a hidroclorotiazida não é recomendada durante a gravidez e lactação, **SELOPRESS ZOK** não deve ser utilizado, a menos que absolutamente necessário.

metoprolol

O metoprolol não deve ser administrado durante a gravidez e lactação, a menos que seu uso seja considerado essencial. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Sugere-se que acompanhamento materno-fetal apropriado seja realizado em mulheres grávidas tratadas com metoprolol. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.

O metoprolol é excretado no leite materno em quantidades muito pequenas e o efeito betabloqueador na criança é insignificante quando a mãe é tratada com as doses terapêuticas.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida pode, como qualquer outro diurético tiazídico, reduzir o volume plasmático bem como a circulação sanguínea útero-placentária. Durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, o uso de hidroclorotiazida é aplicável somente por razões imperativas.

A hidroclorotiazida passa para o leite materno e deve-se considerar a interrupção da medicação ou da amamentação ou substituição pela monoterapia com o metoprolol.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

metoprolol

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos que atuam como substâncias indutoras e inibidores enzimáticos podem exercer uma influência nos níveis plasmáticos do metoprolol. Os níveis plasmáticos do metoprolol podem ser aumentados pela

coadministração de compostos metabolizados pelo CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática do metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser aumentada pelo álcool e hidralazina.

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

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

Pode ocorrer aumento dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos 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 inotrópico e dromotrópico cardíacos negativos de antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).

A associação de digitálicos glicosídicos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e pode induzir 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 (adrenalina) 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 succinato de metoprolol pode reduzir a velocidade de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).

Medicamentos depletores das catecolaminas (ex.: reserpina), proporcionam um efeito aditivo quando usados junto a agentes betabloqueadores.

hidroclorotiazida

Em geral, as interações abaixo listadas são relevantes somente em doses de hidroclorotiazida maiores que a contida em **SELOPRESS ZOK**:

- hipocalémia que pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (ex.: aumento da irritabilidade ventricular).
- pode ocorrer hipocalémia durante o uso concomitante de esteroides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).
- a necessidade de insulina pelos diabéticos pode ser aumentada, diminuída ou inalterada.
- as tiazidas podem diminuir a resposta arterial à norepinefrina (noradrenalina), mas não o suficiente para impedir a eficiência do agente pressor para o uso terapêutico.
- as tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.
- a depuração renal de lítio é reduzida pelas tiazidas, aumentando o risco de toxicidade por lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SELOPRESS ZOK deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

SELOPRESS ZOK tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SELOPRESS ZOK é apresentado na forma de comprimidos revestidos de cor amarela, redondos, sulcado em um dos lado e gravado A/IL no outro lado. O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide os comprimidos em doses iguais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

SELOPRESS ZOK deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, de preferência junto com o café da manhã.

Este medicamento não deve ser mastigado ou esmagado.

Posologia

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

Em pacientes que não estão respondendo à dose recomendada pode ser necessário aumentar a dose para 2 comprimidos uma vez ao dia ou adicionar um vasodilatador.

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

Insuficiência hepática: **SELOPRESS ZOK** não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave porque a hidroclorotiazida é contraindicada nesses pacientes.

Insuficiência renal: **SELOPRESS ZOK** deve ser descontinuado se a insuficiência renal for evidente.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **SELOPRESS ZOK** e ainda estiver faltando 12 horas para a próxima tomada, deve-se tomar a dose perdida, se o paciente só se lembrar quando estiver faltando menos de 12 horas para a próxima tomada, deve tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SELOPRESS ZOK é bem tolerado e as reações adversas são, geralmente, leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina. Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol, hidroclorotiazida ou metoprolol em combinação com hidroclorotiazida.

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

metoprolol

- 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 e dor precordial.

Rara: alterações na condução cardíaca, hipotensão 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 46.000 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.

Comum: tontura e cefaléia.

Incomum: parestesia e cãibras musculares.

- Sistema Gastrointestinal

Comum: náusea, dor abdominal, diarréia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

- Sistema Hematológico

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica (hematomas).

- Sistema Hepático

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

-Metabolismo

Incomum: ganho de peso.

- Músculo-esquelético

Muito rara: artralgia e astenia.

- 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: broncoespasmo.

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.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é geralmente bem tolerada nas doses utilizadas na associação. Os possíveis efeitos indesejáveis em altas doses também estão listados.

- Sistema Cardiovascular

Incomum: hipotensão ortostática que pode ser potencializada por álcool.

- Sistema Nervoso Central

Comum: cefaléia, tontura e vertigem.

Rara: parestesia.

- Sistema Gastrointestinal

Incomum: anorexia, irritação gástrica, náusea, vômito, cólicas, diarréia e constipação.

Rara: pancreatite.

- Sistema Hematológico

Rara: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia aplástica.

- Sistema Hepático

Rara: colestase intra-hepática ou icterícia.

- Metabolismo

Comum: hiperuricemias, hiperglicemias, glicosúria e hipocalemia.

- Efeitos Psiquiátricos

Rara: distúrbios do sono, impotência e depressão.

- Órgãos dos Sentidos

Desconhecida: miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado.

- Pele

Incomum: urticária, exantema e fotossensibilidade.

Rara: vasculite necrosante.

Desconhecida: lúpus sistêmico eritematoso, lúpus cutâneo eritematoso.

- Geral

Rara: idiossincasia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

metoprolol: os sintomas de superdose podem incluir hipotensão, insuficiência cardíaca, bradicardia e bradiarritimia, distúrbios da condução cardíaca e broncoespasmo.

hidroclorotiazida: o fato mais relevante de intoxicação é a perda aguda de líquido e eletrólitos. Os seguintes sintomas também podem ser observados: tontura, sedação/alteração da consciência, hipotensão e cãibras musculares.

Tratamento

O tratamento deve ser realizado em estabelecimento que forneça medidas de suporte apropriadas, monitoramento e supervisão.

Se justificado, pode ser administrado carvão ativado e/ou aplicada lavagem gástrica.

Atropina, medicamentos adreno-estimulantes ou marcapasso para tratar bradicardia e distúrbios de condução podem ser utilizados.

Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque podem ser tratados com expansão de volume adequada, injeção de glucagon (se necessário, seguido por uma infusão intravenosa de glucagon), administração intravenosa de medicamentos adreno-estimulantes como a dobutamina com medicamentos receptor alfa1-agonista, em combinação com um vasodilatador. O uso de Ca^{2+} intravenoso pode ser também considerado.

Broncoespasmos são, geralmente, revertidos por broncodilatadores.

Volume intravenoso e substituição eletrolítica podem ser indicados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0072

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) - 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

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

SLP_ZOK007

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/01/2015.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/07/2013	0564296135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0564296135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Todos os itens foram alterados em decorrência da adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	SelopressZok Comprimidos revestidos de liberação controlada de 100/12,5
14/05/2014	0372833141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	0372833141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	Advertências e Precauções e Reações Adversas	VP e VPS	SelopressZok Comprimidos revestidos de liberação controlada de 100/12,5
22/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	Dizeres legais	VP e VPS	SelopressZok Comprimidos revestidos de liberação controlada de 100/12,5