



SELOKEN®
tartarato de metoprolol

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimido

100 mg

SELOKEN® comprimidos tartrato de metoprolol

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**SELOKEN® comprimidos
tartrato de metoprolol**

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 100 mg em embalagens com 20 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **SELOKEN** contém 100 mg de tartrato de metoprolol.

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SELOKEN comprimidos é indicado para:

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 do peito; tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; tratamento sintomático em hipertireoidismo; alterações cardíacas funcionais com palpitações e profilaxia da enxaqueca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos 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. O tratamento prolongado com metoprolol demonstrou reduzir a resistência periférica total 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 demonstrou reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente por reduzir o risco de morte cardiovascular súbita, infarto do miocárdio fatal e não-fatal e acidente vascular cerebral.

Efeitos na angina do peito

Em pacientes com angina do peito o metoprolol demonstrou 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

O metoprolol demonstrou reduzir a frequência ventricular e as extrassístoles ventriculares em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extrassístoles.

Efeitos no infarto do miocárdio

Em pacientes com suspeita ou infarto do miocárdio confirmado, o metoprolol reduziu 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 anti-isquêmico cardíaco simpático direto influenciando de maneira benéfica a contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também foi observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com diabetes mellitus.

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

Efeitos nas desordens do coração com palpitações e enxaqueca

O metoprolol demonstrou ser adequado para o tratamento de desordens cardíacas funcionais com palpitações e também ser adequado para o tratamento profilático da enxaqueca.

Efeitos no hipertireoidismo

O metoprolol demonstrou reduzir as manifestações clínicas em hipertireoidismo podendo assim, ser administrado como medicação suplementar.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Quando os níveis endógenos de adrenalina estão aumentados, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

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, 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.

O mecanismo de ação de agentes betabloqueadores não está totalmente elucidado. Entretanto, diversos mecanismos têm sido propostos:

(1) antagonismo competitivo de catecolamina nos sítios adrenérgicos nos neurônios periféricos (especialmente cardíacos), induzindo um decréscimo no débito cardíaco; (2) um efeito central levando a uma redução da atividade simpática na periferia; e (3) supressão da atividade de renina.

Em geral, o início do efeito é observado em 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.

Estudos de curto prazo demonstraram que o metoprolol pode causar um discreto aumento nos triglicírides 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 metoprolol.

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Dentro da faixa de dose terapêutica, 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 reproduzibilidade 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.

Mais 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 (valores extremos em: 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 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 porto-cava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose porto-cava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) até 6 vezes maiores do que em indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica

Não há achados relevantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SELOKEN comprimidos é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

Na presença das seguintes patologias deve ser evitada a administração do metoprolol: 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 beta receptor, 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 > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

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 broncoespásticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, o metoprolol pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica que não respondem, ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos. Deve-se administrar um fármaco agonista beta-2 e usar a menor dose possível de metoprolol.

Geralmente, quando estiver tratando pacientes com asma, deve-se administrar terapia concomitante com agonista beta-2 (comprimidos e/ou inalação). Pode haver necessidade de ajuste da dose do agonista beta-2 (aumento) quando o tratamento com metoprolol é iniciado.

O metoprolol deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Há evidências de que o metoprolol pode diminuir a tolerância à glicose em pacientes diabéticos e, possivelmente, em indivíduos normais. Betabloqueadores podem mascarar alguns sintomas de hipoglicemia como a taquicardia, embora 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.

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.

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

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 grave. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos o metoprolol deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos, quanto metoprolol diminuem a condução A-V.

Muito raramente, uma alteração pré-existente 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 metoprolol deve ser suspenso.

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

O metoprolol 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 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. **SELOKEN comprimidos**, 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 grave 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 recebendo metoprolol. Não é recomendado interromper o tratamento com beta-bloqueador em pacientes que serão submetidos à cirurgia. Deve-se evitar o início de uma alta dose aguda de metoprolol em pacientes que serão submetidos à cirurgia não-cardíaca, pois esta tem sido associada com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral fatal, incluindo resultados em pacientes com fatores de risco cardiovascular.

A suspensão abrupta da medicação deve ser evitada. 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 metoprolol, recomenda-se que, quando possível, seja feito de forma gradual.. Muitos pacientes podem ter a medicação retirada em um período de 14 dias.

Isto pode ser feito reduzindo-se a dose diária em passos sequenciais alcançando uma dose final de 25 mg uma vez ao dia.

Durante a 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 **SELOKEN comprimidos** 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.

O risco de eventos coronarianos, incluindo morte súbita, pode ser aumentado 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.

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

Os pacientes devem verificar sua reação ao **SELOKEN comprimidos** antes de dirigir veículos ou operar máquinas, porque, ocasionalmente, pode 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.

SELOKEN comprimidos não deve ser usado durante a gravidez ou 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.

Se a mãe lactante for tratada com metoprolol em doses dentro da faixa terapêutica normal, a quantidade de metoprolol ingerida através do leite parece ser insignificante com relação ao efeito betabloqueador no lactente, no entanto, deve-se administrá-lo com cautela nesses casos, observando-se a possível apresentação de sinais de bloqueio do tipo beta pelo lactente.

Atenção: este medicamento contém lactose (35 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos indutores ou inibidores enzimáticos podem exercer uma influência nos níveis plasmáticos do metoprolol. Os níveis plasmáticos do metoprolol podem ser aumentados pela coadministração de compostos metabolizados pela 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 **SELOKEN comprimidos** 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 negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio pela via intravenosa (particularmente do tipo verapamil e diltiazem), sendo assim não devem ser administrados em conjunto.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e 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.

SELOKEN comprimidos pode reduzir a velocidade de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

SELOKEN comprimidos 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.

SELOKEN comprimidos é apresentado em comprimido branco a quase branco, redondo, com diâmetro de 10mm, sulcado e gravado A/ME em um dos lados. O sulco serve apenas para facilitar a divisão do comprimido para que se possa engolir mais facilmente e não para dividir 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

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

Este medicamento não deve ser mastigado ou esmagado.

Posologia

Recomenda-se individualizar a dose. As seguintes doses devem ser consideradas como um guia:

Hipertensão: a dose recomendada em pacientes com hipertensão é de 100 a 200 mg diários, em dose única pela manhã ou doses divididas (manhã e noite). Se necessário, pode ser adicionado outro fármaco anti-hipertensivo. 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, AVC e problemas coronarianos em pacientes hipertensos.

Angina do peito: a dose recomendada é de 100 a 200 mg diários, em doses divididas (manhã e noite). Se necessário, pode ser adicionado outro fármaco antianginoso.

Arritmias cardíacas: a dose recomendada é de 100-200 mg diários, em doses divididas (manhã e noite). Se necessário, pode ser adicionado outro fármaco antiarrítmico.

Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio: o tratamento oral de longa duração com metoprolol 200 mg diários, administrados em doses divididas (manhã e noite), tem mostrado reduzir o risco de mortalidade (incluindo morte súbita) e reduzir o risco de reinfarto (também em pacientes com diabetes mellitus).

Hipertireoidismo: a dose recomendada é de 150-200 mg diários, divididos em 3 a 4 doses. Se necessário, a dose pode ser aumentada.

Alterações cardíacas funcionais com palpitações: a dose recomendada é 100 mg diariamente em dose única pela manhã. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.

Profilaxia da enxaqueca: a dose recomendada é de 100-200 mg diários, administrados em doses divididas (manhã e noite).

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

Insuficiência hepática: normalmente não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, visto que o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação proteica (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.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Crianças: Há experiência limitada do tratamento de crianças com metoprolol.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O metoprolol 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.

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 $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

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 do miocárdio agudo 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 agudo.

Sistema Nervoso Central

Muito comum: Fadiga.

Comum: Vertigem e cefaleia.

Incomum: Parestesia e cãibras musculares.

Sistema Gastrointestinal

Comum: Náusea, dor abdominal, diarreia 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.

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: Dispneia 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.

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

Dentre os sintomas da superdose podem ocorrer hipotensão, insuficiência cardíaca, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução elétrica cardíaca e broncoespasmo.

Tratamento

O tratamento deve ser realizado em local com medidas adequadas 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 tratados com adequados expansores de volume, injeção de glucagon (se necessário, seguido de uma infusão intravenosa de glucagon), administração intravenosa de medicamentos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com medicamentos agonistas dos receptores alfa 1 quando houver vasodilatação. O uso intravenoso de Ca²⁺ também pode ser considerado.



Broncoespasmo geralmente pode ser revertido por broncodilatadores.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0071

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

ou

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceutical Co. Ltd. – Wuxi – Jiangsu – China

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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/01/2015.



SEL007

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/07/2013	0563811139	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0563811139	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	Comprimido 100 mg
14/05/2014	0372636143	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	0372636143	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	Advertências e Precauções Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido 100 mg
13/01/2015	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido 100 mg



SELOKEN®
tartarato de metoprolol

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

5 mg (1 mg/mL)

**SELOKEN® injetável
tartarato de metoprolol**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**SELOKEN® injetável
tartarato de metoprolol**

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 5 mg (1 mg/mL) em embalagens com 5 ampolas contendo 5 mL cada.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da ampola de **SELOKEN injetável** contém 1 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SELOKEN injetável está indicado para:

- Distúrbios do ritmo cardíaco, especialmente taquicardia supraventricular.

- Infarto do miocárdio, confirmado ou suspeita.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos no ritmo cardíaco

Metoprolol demonstrou reduzir a frequência ventricular e extrassístoles ventriculares em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extrassístoles ventriculares.

Efeitos no infarto do miocárdio

Em pacientes com suspeita ou infarto do miocárdio confirmado, metoprolol reduziu 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 anti-isquêmico cardíaco simpático direto influenciando, de maneira benéfica, a contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também foi observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com diabetes mellitus.

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

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

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.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 efeito estabilizador insignificante de membrana e não apresenta atividade agonista parcial.

SELOKEN injetável 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 o aumento dos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

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, o metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos do que os betabloqueadores não-seletivos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2.

SELOKEN injetável interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos e, interfere muito menos, na resposta cardiovascular à hipoglicemia do que os betabloqueadores não-seletivos.

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após injeção intravenosa, o metoprolol é rapidamente distribuído durante 5-10 minutos. Os níveis plasmáticos mostram uma relação linear com a dose administrada em doses de 5-20 mg.

A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5-10%.

Metabolismo e eliminação

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

Mais 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 (valores extremos em: 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 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 porto-cava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose porto-cava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) até 6 vezes maiores do que em indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica

Não há dados relevantes de segurança pré-clínica disponíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SELOKEN injetável é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

Na presença das seguintes patologias deve ser evitada a administração do metoprolol: 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 beta receptor; bradicardia sinusal clinicamente relevante; síndrome do nó sino-atrial (a menos que o paciente possua marcapasso ativo); 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. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil não deve ser realizada em pacientes tratados com betabloqueadores. Pacientes com doenças broncoespásticas, em geral, não devem

receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, **SELOKEN injetável** pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica que não respondem, ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos. Deve-se administrar um fármaco agonista beta-2 e usar a menor dose possível de **SELOKEN injetável**.

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 **SELOKEN injetável** é iniciado.

SELOKEN injetável deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Há evidências de que o metoprolol pode diminuir a tolerância à glicose em pacientes diabéticos e, possivelmente, em indivíduos normais. Betabloqueadores podem mascarar alguns sintomas de hipoglicemia como a taquicardia, embora 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.

O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (por exemplo: 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.

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

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

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 grave. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e

diuréticos, **SELOKEN injetável** deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos, quanto **SELOKEN injetável** diminuem a condução A-V.

Muito raramente, uma alteração pré-existente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, ao bloqueio A-V).

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

SELOKEN injetável pode 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 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. **SELOKEN injetável**, 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 grave prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Não é recomendado interromper o tratamento com beta-bloqueador em pacientes que serão submetidos a cirurgia e o anestesista deve ser alertado que o paciente faz uso de metoprolol.

Iniciar uma alta dose aguda de metoprolol em pacientes que serão submetidos a cirurgia não-cardíaca deve ser evitada, pois ela tem sido associada com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral, incluindo resultados fatais em pacientes com fatores de risco cardiovascular.

Durante tratamento por via oral, a suspensão abrupta da medicação deve ser evitada. Se for necessária a interrupção do tratamento, deverá ser realizada gradualmente, quando possível. Muitos pacientes podem interromper o tratamento ao longo de um período de 14 dias. Isto pode ser feito pela redução da dose diária em etapas sequenciais até uma dose final de 25 mg uma vez ao dia (metade de um comprimido de 50 mg). Durante este período, os pacientes devem ser mantidos sob vigilância, especialmente aqueles

com doença cardíaca isquêmica conhecida. O risco de eventos coronarianos, como morte súbita, pode aumentar durante a interrupção do tratamento com bloqueador beta.

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.

Em casos em que a pressão arterial sistólica for inferior a 100 mmHg, o metoprolol deve ser administrado por via intravenosa apenas se forem observadas precauções especiais, pois há o risco da administração por esta via causar maior queda na pressão arterial (por exemplo, em pacientes com arritmias cardíacas).

Durante o uso de **SELOKEN injetável** em pacientes com suspeita ou confirmação de infarto, deve-se monitorizar cuidadosamente o estado hemodinâmico do paciente após cada uma das três doses intravenosas de 5 mg.

Não se deve administrar a segunda ou terceira dose se a frequência cardíaca for < 40 batimentos/minutos, a pressão sistólica for < 90 mmHg e o intervalo PQ for > 0,26 segundos, ou se existir qualquer acentuação da dispnéia ou da sudorese fria.

Os pacientes devem verificar sua reação ao **SELOKEN injetável** antes de operar máquinas ou dirigir veículos, 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.

SELOKEN injetável não deve ser usado durante a gravidez ou 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, por exemplo, bradicardia no feto, recém-nascido e lactentes.

Se a mãe lactante for tratada com metoprolol em doses dentro da faixa terapêutica normal, a quantidade de metoprolol ingerida através do leite materno, entretanto, parece ser insignificante com relação ao efeito betabloqueador no lactente, no entanto, deve-se administrá-lo com cautela nesses casos, observando-se a possível apresentação de sinais de bloqueio do tipo beta pelo lactente.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos induidores ou inibidores enzimáticos podem exercer uma influência nos níveis plasmáticos do metoprolol. Os níveis plasmáticos do metoprolol podem ser aumentados pela coadministração de compostos metabolizados pela 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 **SELOKEN injetável** a bloqueadores ganglionares simpáticos, inibidores da MAO (monoaminoxidase) ou outros betabloqueadores (por exemplo, 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 negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio pela via intravenosa (particularmente do tipo verapamil e

diltiazem), sendo assim não devem ser administrados em conjunto.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e 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.

Interferências com exames laboratoriais

O uso de **SELOKEN injetável** pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

SELOKEN injetável tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Caso seja feita diluição do SELOKEN injetável, após preparo, a solução diluída deve ser utilizada em até 12 horas.

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.

SELOKEN injetável é apresentado em ampolas contendo solução injetável incolor, clara, livre de partículas.

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

SELOKEN injetável destina-se para uso sem diluição. Entretanto, pode-se adicionar 40 mL da solução injetável (8ampolas), equivalente a 40 mg de tartarato de metoprolol, à 1.000 mL das seguintes soluções para infusão: soro fisiológico 0,9%, manitol 150 mg/mL, dextrose 50 mg/mL ou 100 mg/mL, frutose 200 mg/mL, açúcar invertido 100 mg/mL, Ringer, Ringer-dextrose e Ringer-acetato.

Posologia

Arritmias cardíacas: inicialmente até 5 mg injetado por via intravenosa à razão de 1-2 mg/min. A injeção pode ser repetida em intervalos de 5 minutos até que se obtenha uma resposta satisfatória. Geralmente, uma dose total de 10-15 mg é suficiente. São improváveis os benefícios da terapêutica com doses de 20 mg ou mais.

Infarto do miocárdio: **SELOKEN injetável** deve ser administrado por via intravenosa o mais rápido possível após o início dos sintomas de infarto agudo do miocárdio.

O tratamento deve ser iniciado em unidade coronariana ou similar, imediatamente após a estabilização hemodinâmica do paciente.

Deve-se administrar 3 injeções em bolus de 5 mg, em intervalos de 2 minutos, dependendo das condições hemodinâmicas do paciente.

Se o paciente tolerar a dose intravenosa total (15 mg), deve-se passar à dose de manutenção de 50 mg de tartarato de metoprolol por via oral, quatro vezes ao dia, iniciando-se 15 minutos após a última injeção intravenosa. Mantém-se este esquema geralmente por 48 horas.

A dose de manutenção é de 100 mg de tartarato de metoprolol (**SELOKEN comprimidos**), via oral, 2 vezes ao dia (pela manhã e à noite), ou 200 mg de succinato de metoprolol (**SELOZOK comprimidos**), uma vez ao dia.

Pacientes que não toleraram a dose intravenosa total de **SELOKEN injetável** (15 mg) devem iniciar o tratamento oral com cuidado, utilizando-se uma dose menor.

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

Insuficiência hepática: normalmente, não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, porque o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação proteica (5-10%). Quando há sinais de sério comprometimento da função hepática (por exemplo, pacientes submetidos a cirurgia de derivação) deve-se considerar uma redução da dose.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

O metoprolol 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.

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 ($< 1/10.000$).

Sistema Cardiovascular

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

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 pre-existentes.

*Excesso de frequência de 0,4% comparado com placebo em um estudo com 46000 pacientes com infarto do miocárdio agudo 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 agudo.

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 psoriase.

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

Dentre os sintomas da superdose podem ocorrer hipotensão, insuficiência cardíaca, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução elétrica cardíaca e broncoespasmo.

Tratamento

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

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 tratados com adequados expansores de volume, injeção de glucagon (se necessário, seguido de uma infusão intravenosa de glucagon), administração intravenosa de medicamentos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com medicamentos agonistas dos receptores alfa 1 quando houver vasodilatação. O uso intravenoso de Ca^{2+} também pode ser considerado.

Broncoespasmo geralmente pode ser revertido por broncodilatadores.

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



III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0071

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

Fabricado por: Cenexi – Fontenay – Sous-Bois - França

Importado 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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

SEL_INJ009

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/01/2015.





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/07/2013	0563811139	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0563811139	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	Solução injetável de 5 mg (1 mg/mL)
05/11/2013	0932332135	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2013	0932332135	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2013	Reações Adversas	VPS	Solução injetável de 5 mg (1 mg/mL)
14/05/2014	0372636143	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	0372636143	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	Advertências e Precauções Reações Adversas	VP e VPS	Solução injetável de 5 mg (1 mg/mL)
13/01/2015	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	---	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2015	Dizeres Legais	VP e VPS	Solução injetável de 5 mg (1 mg/mL)