



SELOZOK FIX ®
(felodipino + succinato de metoprolol)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimido revestido de liberação prolongada

5/50mg

SELOZOK® Fix
felodipino / succinato de metoprolol

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SELOZOK® Fix
felodipino / succinato de metoprolol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 5 mg de felodipino e 47,5 mg de succinato de metoprolol (equivalente a tartarato de metoprolol 50 mg) em embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de **SELOZOK Fix** contém 5 mg de felodipino e 47,5 mg de succinato de metoprolol (equivale a tartarato de metoprolol 50 mg).

Excipientes: óxido férrico marrom-avermelhado, óxido férrico amarelo, etilcelulose, hiprolose, hipromelose, lactose (anidra), celulose microcristalina, parafina, macrogol, óleo de rícino hidrogenado polioxil, galato de propila, dióxido de silício, silicato de alumínio e sódio, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SELOZOK Fix é indicado para o tratamento da hipertensão após falha terapêutica na monoterapia e para pacientes com perfil de fator de risco cardiovascular alto e/ou muito alto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão arterial – felodipino

A eficácia do felodipino no tratamento da hipertensão arterial foi comprovada em um importante estudo de grande porte. O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) avaliou 18.790 pacientes por um período de 4,9 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre eventos cardiovasculares e a redução da pressão arterial. O estudo mostrou que a redução intensa da hipertensão nos pacientes que iniciaram a terapia com o felodipino levou a uma redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade cardiovascular (Hansson, L *et al.* Lancet. 1998; 351: 1755-1762).

Hipertensão arterial – succinato de metoprolol

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

Hipertensão arterial – felodipino / succinato de metoprolol

A taxa de resposta em um estudo de Dahlöf et al. (Dahlöf *et al.* Blood Pressure 1993;2 (Suppl 1): 37-45) é definida como segue: pacientes que atingiram pressão arterial diastólica (DBP) supina igual ou menor que 90 mmHg e/ou uma diminuição da DBP supina igual ou maior que 10 mm Hg.

Isso resultou em uma taxa de resposta após 6 semanas de 76% para **SELOZOK Fix**, 55% para felodipino e 48% para metoprolol. Após 12 semanas, 90% para **SELOZOK Fix**, 71% para felodipino e 64% para o metoprolol.

Um estudo utilizando monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas e outro estudo em pacientes idosos (idade \geq 70 anos) com fator de alto risco cardiovascular, demonstraram que

felodipino/metoprolol 5/50 mg foi um agente anti-hipertensivo efetivo e a diminuição da pressão arterial foi significativamente melhor que o anlodipino 5 mg e placebo, respectivamente.

Em outro estudo por Hoffmann et al, (Blood Pressure 1993;2 (Suppl 1):30-36), foi demonstrado que, após 12 semanas de tratamento a redução da pressão arterial foi significativamente melhor com felodipino/metoprolol 5/50 mg (28/18 mmHg) comparada com felodipino 5 mg (18/12mmHg) ou metoprolol 50 mg (19/12 mmHg).

A taxa da resposta anti-hipertensiva, definida como a porcentagem de pacientes que atingiram pressão arterial diastólica supina ≤ 90 mmHg e/ou redução ≥ 10 mmHg foi significativamente melhor com a combinação de dose fixa (98%) do que com felodipino (79%) ou metoprolol (82%) em monoterapia.

No entanto, os guidelines modernos (JNC-7 nos EUA e ESC guidelines na Europa) também são levados em conta para a pressão arterial sistólica (PAS). O desenho do estudo M- FACT permitiu alterações da pressão arterial placebo-corrigidos durante uma ampla faixa de dose. Assim, a proporção de pacientes que atingiram a meta da pressão arterial JNC-7 (taxa de controle) está descrita na tabela a seguir.

Tabela	Pressão arterial sentada (SiBP): proporção de pacientes que atingiu o controle da pressão arterial (critério JNC-7) na semana 9 (grupo de análise de eficácia, estudo SH-LOG-0013)				
Grupo de tratamento	Grupo de análise de eficácia	Proporção de pacientes que atingiram a meta JNC-7 na semana 9			
	N	n	(%)	IC 95%	
placebo	95	12	(12,6)	6,7; 21,0	
felodipino 2,5 mg de liberação controlada	93	17	(18,3)	11,0; 27,7	
felodipino 10 mg de liberação controlada	46	13	(28,3)	16,0; 43,5	
felodipino 20 mg de liberação controlada	89	32	(36,0)	26,1; 46,8	
metoprolol 25 mg de liberação controlada	88	26	(29,5)	20,3; 40,2	
metoprolol 100 mg de	44	16	(36,4)	22,4; 52,2	

liberação controlada				
metoprolol 400 mg de liberação controlada	90	31	(34,4)	24,7; 45,2
felodipino / metoprolol 2,5/25 mg	88	32	(36,4)	26,4; 47,3
felodipino / metoprolol 10/25 mg	45	14	(31,1)	18,2; 46,7
felodipino / metoprolol 20/25 mg	43	21	(48,8)	33,3; 64,5
felodipino / metoprolol 2,5/100 mg	51	25	(49,0)	34,8; 63,4
felodipino / metoprolol 10/100 mg	93	40	(43,0)	32,8; 53,7
felodipino / metoprolol 20/100 mg	47	25	(53,2)	38,1; 67,9
felodipino / metoprolol 2,5/400 mg	46	25	(54,3)	39,0; 69,1
felodipino / metoprolol 10/400 mg	45	25	(55,6)	40,0; 70,4
felodipino / metoprolol 20/400 mg	84	48	(57,1)	45,9; 67,9
Total	1087	402	(37,0)	
Meta JNC-7 igual pressão arterial sistólica sentada (SiSBP) <140 mmHg e pressão arterial diastólica sentada (SiDBP) <90 mmHg; ou se diabético, SiSBP <130 mmHg e SiDBP <80 mmHg. Na semana 9, um paciente seria controlado se SiDBP/SiDBP fosse menor que a meta JNC-7. Nenhum dos valores de pressão arterial foi avaliado posteriormente. Um paciente sem valores na semana 9 foi considerado não-controlado.				

Infelizmente, a associação de dose de 5 mg de felodipino e 50 mg de metoprolol não fez parte do estudo, mas a taxa de controle foi estimada em cerca de 50%, semelhante à taxa de controle para a dose de 2,5 mg/100 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Os mecanismos de ação complementares do felodipino, um antagonista de cálcio seletivo para musculatura lisa vascular (redução da resistência periférica), e do metoprolol, um bloqueador beta-1 seletivo (redução do débito cardíaco), resultam em maior efeito anti-hipertensivo e tolerabilidade similar, ou melhor, em comparação com as respectivas monoterapias. Assim, é alcançado um melhor equilíbrio de eficácia/tolerabilidade.

A redução da pressão arterial é igual e eficaz durante as 24 horas do intervalo de dose. A combinação de felodipino e succinato de metoprolol também pode ser utilizada em pacientes hipertensos com angina do peito estável concomitante, devido à ação anti-isquêmica dos componentes individuais.

- felodipino

O felodipino é um antagonista de cálcio seletivo para a musculatura lisa vascular, que diminui a pressão arterial pela redução da resistência vascular sistêmica. Devido ao alto grau de seletividade pela musculatura lisa arteriolar, o felodipino não tem efeito direto sobre a contratilidade ou a condução cardíaca nas doses terapêuticas. Devido à ausência de efeito sobre a musculatura lisa venosa ou o controle vasomotor adrenérgico, o felodipino não está associado a hipotensão ortostática.

O felodipino possui um efeito natriurético/diurético discreto, não ocorrendo retenção de líquidos.

O felodipino é eficaz em todos os graus de hipertensão. O felodipino é bem tolerado em pacientes com doença cardíaca, angina do peito e insuficiência cardíaca congestiva concomitantes.

O felodipino tem efeitos antianginosos e anti-isquêmicos devido à melhora do equilíbrio fornecimento/demanda de oxigênio para o miocárdio.

- metoprolol

O metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, age nos receptores beta-1 no coração em doses muito menores que as necessárias para influenciar os receptores beta-2, principalmente os localizados nos vasos periféricos e brônquios.

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

O efeito estimulador das catecolaminas no coração (que são liberadas durante o estresse físico e mental) é reduzido ou inibido pelo metoprolol. Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contratilidade cardíaca e da pressão arterial produzido pelas catecolaminas é reduzido pelo metoprolol. Esses efeitos resultam em uma redução global da demanda de oxigênio pelo miocárdio, o que constitui uma parte importante da ação anti-isquêmica do fármaco.

O metoprolol reduz a pressão arterial elevada tanto na posição levantada quanto na posição deitada.

Propriedades Farmacocinéticas

- felodipino

Absorção e distribuição:

A disponibilidade sistêmica do felodipino é de aproximadamente 15% e é independente da dose na faixa de doses terapêuticas.

A taxa de ligação do felodipino às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, ligando-se predominantemente à fração de albumina.

Os comprimidos de liberação prolongada produzem uma fase de absorção prolongada do felodipino, que resulta em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica por 24 horas.

Metabolismo e eliminação:

O felodipino é extensivamente metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e todos os metabólitos identificados são inativos. O felodipino é um fármaco de alta depuração, com depuração sanguínea média de 1200 mL/min. Não há acúmulo significativo durante tratamento de longo prazo.

Pacientes idosos e pacientes com função hepática reduzida têm em média concentrações plasmáticas de felodipino maiores que pacientes jovens. A farmacocinética do felodipino não é alterada em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles tratados com hemodiálise.

Cerca de 70% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada inalterada na urina.

- metoprolol

Absorção e distribuição:

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

A meia-vida de eliminação do metoprolol é em média de 3,5 horas. Assim, durante o intervalo de 24 horas entre as doses uma concentração plasmática constante de metoprolol é alcançada. A velocidade de liberação do metoprolol é independente de fatores fisiológicos como pH, presença de alimentos e peristaltismo.

Metabolismo e eliminação:

O metoprolol sofre metabolismo oxidativo no fígado primariamente pelo CYP2D6. Foram identificados três metabólitos principais, entretanto nenhum deles tem efeito beta-bloqueador de importância clínica.

Via de regra, mais de 95% de uma dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina sob a forma inalterada, podendo aumentar para até 30% em casos isolados. A meia-vida de eliminação do metoprolol no plasma é em média de 3,5 horas (extremos: 1 e 9 horas). A velocidade de depuração total é de aproximadamente 1000 mL/min.

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 acúmulo significativo de metabólitos em pacientes com velocidade de filtração glomerular inferior a 5 mL/min. Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito beta-bloqueador.

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 (ASC) até 6 vezes maiores que indivíduos sadios.

- Características da combinação dos produtos

A combinação de felodipino e metoprolol não altera a farmacocinética dos dois componentes. O felodipino e o metoprolol são completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal após a administração dos comprimidos de **SELOZOK Fix**. A absorção é independente da ingestão de alimentos com baixo teor de gordura.

Com a formulação de liberação prolongada, a fase de absorção é prolongada, resultando em concentrações plasmáticas de felodipino e metoprolol iguais e efetivas durante 24 horas.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo sobre fertilidade e capacidade reprodutora geral em ratos tratados com felodipino, foi observado um prolongamento do parto, resultando em trabalho de parto difícil, aumento das mortes fetais e das mortes pós-natais precoces nos grupos tratados com doses médias e altas.

Estudos de reprodução em coelhos demonstraram aumento reversível das glândulas mamárias nas mães e anormalidades digitais nos fetos (esses efeitos foram dose-dependentes). As anomalias nos fetos foram induzidas quando o felodipino foi administrado durante os primeiros períodos do desenvolvimento fetal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao felodipino ou ao metoprolol (incluindo outros diidropiridinos ou betabloqueadores) ou a qualquer outro componente da fórmula.

SELOZOK Fix também é contraindicado nas seguintes situações:

- Gravidez.

- Infarto agudo do miocárdio.
- Angina do peito instável.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Obstrução hemodinamicamente significativa da válvula cardíaca.
- Obstrução dinâmica do fluxo de saída.
- Pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão) e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta.
- Bradicardia sinusal clinicamente relevante.
- Síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso).
- Choque cardiogênico.
- Arteriopatia periférica grave.

SELOZOK Fix não deve ser administrado à 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.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A combinação em dose fixa de felodipino e metoprolol, como outros anti-hipertensivos, pode causar hipotensão. Em indivíduos suscetíveis a hipotensão pode resultar em isquemia miocárdica.

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

Durante o tratamento com **SELOZOK Fix**, o risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascaramento da hipoglicemias é provavelmente menor que durante tratamento com comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos e muito menor que com bloqueadores não-seletivos.

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

Alterações da condução A-V de grau moderado pré-existentes podem ser agravadas (levando, possivelmente, a bloqueio A-V).

Não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes em tratamento com **SELOZOK Fix**.

Se os pacientes desenvolverem bradicardia crescente, o **SELOZOK Fix** deve ser administrado em doses menores ou ser suspenso gradualmente.

SELOZOK Fix pode agravar os sintomas de arteriopatia periférica.

Se utilizado em pacientes com feocromocitoma, deve ser administrado concomitantemente com um alfa-bloqueador.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está utilizando **SELOZOK Fix**. Não é recomendado interromper o tratamento com beta-bloqueador em pacientes que serão submetidos a cirurgias.

A interrupção abrupta da medicação deve ser evitada. Quando possível, deve-se considerar redução da dose e/ou administração a cada dois dias por um período de 10-14 dias. Especialmente durante este período, pacientes com doença cardíaca isquêmica conhecida devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância. O risco para eventos coronarianos, incluindo morte súbita, pode aumentar durante a interrupção do tratamento de **SELOZOK Fix** ou de outros beta-bloqueadores.

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

Foram relatados casos de hipertrófia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene dental.

Este medicamento contém lactose (42,00 mg/comprimido).

SELOZOK Fix contém lactose e, portanto, não deve ser utilizado por pacientes com intolerância hereditária a galactose ou pacientes com má-absorção de glicose-galactose.

Devido à presença de metoprolol:

Este medicamento pode causar doping.

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.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a influência na fertilidade de homens e mulheres.

Gravidez

SELOZOK Fix não deve ser usado durante a gravidez.

Lactação

O felodipino é detectado no leite materno. Entretanto, quando utilizado em doses terapêuticas pela mãe lactante é improvável que afete a criança.

Os beta-bloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno. A quantidade de metoprolol ingerida pelo lactente através do leite materno, entretanto, parece ser insignificante com relação ao efeito beta-bloqueador na criança, se a mãe é tratada com metoprolol em doses terapêuticas.

Não existem dados suficientes da influência do tratamento sobre amamentação, não sendo possível avaliar os riscos para o bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de substâncias que interferem com o sistema enzimático do citocromo P450 pode afetar as concentrações plasmáticas do felodipino e metoprolol. Não há interação entre felodipino e metoprolol, uma vez que eles utilizam diferentes isoenzimas do citocromo P450.

Possíveis interações devido ao felodipino

O felodipino é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Interações que aumentam a concentração plasmática de felodipino

Inibidores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 mostraram promover um aumento nas concentrações plasmáticas de felodipino.

Exemplos:

- cimetidina
- eritromicina
- itraconazol
- cetoconazol
- certos flavonóides presentes em suco de grapefruit – pomelo

Interações que diminuem a concentração plasmática de felodipino

Indutores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 podem causar redução das concentrações plasmáticas de felodipino.

Exemplos:

- fenotoína
- carbamazepina
- rifampicina
- barbitúricos
- *Hypericum perforatum* (Erva de São João)

O felodipino pode aumentar a concentração de tacrolimo. Quando usados simultaneamente, a concentração sérica de tacrolimo deve ser monitorada e pode ser necessário ajustar a dose de tacrolimo.

O felodipino não altera as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

Possíveis interações devido ao metoprolol

O metoprolol é um substrato metabólico do CYP2D6. Fármacos que atuam como substâncias indutoras e inibidoras enzimáticas podem exercer influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. Os níveis plasmáticos de metoprolol podem ser elevados pela coadministração de compostos metabolizados pelo CYP2D6, por exemplo: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas do receptor de histamina 2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e pela hidralazina.

Recomenda-se cuidado especial em pacientes sob tratamento concomitante com **SELOZOK Fix** e agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros beta-bloqueadores (ex.: colírio) ou inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Se tratamento concomitante com clonidina for descontinuado, o tratamento de **SELOZOK Fix** deve ser interrompido vários dias antes da clonidina.

Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e o crontropismo quando **SELOZOK Fix** é administrado junto com antagonistas do cálcio, como verapamil e diltiazem. A administração intravenosa de antagonistas do cálcio como verapamil não deve ser realizada.

SELOZOK Fix pode aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o cromotropismo de agentes antiarrítmicos (como quinidina e amiodarona).

A associação de glicosídeos digitálicos e beta-bloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e induzir a bradicardia.

Em pacientes sob tratamento com **SELOZOK Fix**, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor.

Tratamento concomitante com indometacina ou outros fármacos inibidores da prostaglandina sintetase pode diminuir o efeito anti-hipertensivo de **SELOZOK Fix**.



Sob certas condições, quando a epinefrina é administrada em pacientes tratados com beta-bloqueadores, os beta-bloqueadores cardiosseletivos interferem muito menos com o controle da pressão sanguínea do que os beta-bloqueadores não-seletivos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

SELOZOK Fix 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.

SELOZOK Fix é apresentado da seguinte maneira: comprimidos revestidos, de cor alaranjada (apricot), circulares e com a gravação A/FG em um dos lados.

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 de **SELOZOK Fix** devem ser tomados pela manhã, por via oral, devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser ingeridos com suco de grapefruit (pomelo). Os comprimidos podem ser administrados em jejum ou após uma refeição leve que não seja rica em gorduras ou carboidratos.

Este medicamento não deve ser partido, amassado ou mastigado.

Posologia

A dose inicial é de um comprimido de **SELOZOK Fix** uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para dois comprimidos uma vez ao dia.

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

Pacientes com 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 comprometimento importante da função hepática (por exemplo, pacientes submetidos a cirurgia de derivação), não devem ser administradas doses maiores que 5/50mg de **SELOZOK Fix**.

Idosos: geralmente um comprimido de **SELOZOK Fix** 5/50mg uma vez ao dia é suficiente. Se necessário, a dose pode ser aumentada para dois comprimidos uma vez ao dia.

Crianças: de acordo com experiências clínicas **SELOZOK Fix** não deve ser utilizado por crianças.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **SELOZOK Fix**, deve tomá-lo assim que se lembrar, contanto que esteja a pelo menos 12 horas da próxima dose. Se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, o próximo comprimido de **SELOZOK Fix** deverá ser tomado no horário habitual e a dose esquecida não deve ser tomada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SELOZOK Fix é bem tolerado e as reações adversas, geralmente, foram leves e reversíveis.

Os eventos adversos relatados nos estudos clínicos com **SELOZOK Fix** incluem cefaléia, edema de tornozelo, rubor, tontura, náusea e fadiga. A maioria desses efeitos pode ser explicada pelas propriedades vasodilatadoras do felodipino, que são normalmente dose-dependentes e aparecem no inicio do tratamento ou após aumento da dose. Se tais reações ocorrerem, elas são freqüentemente transitórias e diminuem em intensidade com o tempo.

As reações adversas descritas a seguir foram relatadas em investigações clínicas e após a comercialização dos fármacos felodipino e metoprolol individualmente.

São usadas as seguintes definições de frequência:

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Rara $< 1/1000$ e $\geq 1/10000$

Muito rara $< 1/10000$

- felodipino

- Sistema nervoso central:

Comum: cefaleia.

Incomuns: tontura, parestesia.

- Sistema cardiovascular:

Incomuns: taquicardia, palpitações.

- Vascular:

Comum: ruborização.

Incomum: hipotensão.

Rara: síncope.

- Gastrointestinal:

Incomuns: náusea, dor abdominal.

Rara: vômito.

Muito raras: hiperplasia gengival, gengivite.

- Hepático:

Muito rara: aumento das enzimas hepáticas.

- Pele:

Incomuns: exantema, prurido.

Rara: urticária.

Muito raras: reações de fotossensibilidade, vasculite leucocitoclástica.

- Sistema Músculo-esquelético:

Rara: mialgia, artralgia.

-Sistema Reprodutivo:

Rara: impotência/disfunção sexual.

- Sistema urinário:

Muito rara: polaciúria.

- Geral:

Muito comum: edema periférico.

Incomum: fadiga.

Muito rara: reações de hipersensibilidade (por ex.: angioedema, febre).

- metoprolol

- Sistema Cardiovascular:

Comuns: bradicardia, palpitações.

Incomuns: deterioração de sintomas de insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco de primeiro grau, dor precordial.

Raras: distúrbios da condução cardíaca, arritmias cardíacas.

- Vascular:

Comum: alterações posturais (muito raramente com sincope), mãos e pés frios.

Muito raras: gangrena em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves pré-existentes.

- Sistema nervoso central:

Comuns: tontura e cefaleia.

Incomuns: parestesia.

Muito rara: distúrbios do paladar

- Gastrointestinal:

Comuns: náusea, dor abdominal, diarreia, constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

- Hematológico:

Muito rara: trombocitopenia.

- Hepático:

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

- Metabolismo:

Incomum: ganho de peso.

- Músculo-esquelético e tecido condutor:

Incomum: câimbras musculares

Muito rara: artralgia.

- Psiquiátrico:

Incomuns: depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia, pesadelos.

Raras: nervosismo, ansiedade.

Muito raras: amnésia/comprometimento da memória, confusão, alucinações.

- Respiratório:

Comum: dispneia de esforço.

Incomum: broncoespasmo.

Rara: rinite.

- Olhos

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

- Ouvidos e labirintite

Muito rara: zumbido.

- Pele:

Incomuns: exantema (sob a forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas), sudorese aumentada.

Rara: perda de cabelo.

Muito raras: reações de fotossensibilidade, agravamento da psoríase.

- Sistema reprodutivo

Raro: impotência/disfunção sexual.

Outros:

Muito comum: fadiga.

Incomum: edema.

Atenção: este produto é um medicamento novo (nova associação no país) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://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 estar a hipotensão, insuficiência cardíaca, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução elétrica, alteração da resistência vascular e broncoespasmo.

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 drogas 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 - 1.1618.0241

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

Fabricado por: AstraZeneca AB - Gårtunavägen – 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.

SZK_Fix005



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2014.

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	0563828133	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	0563828133	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	- Apresentações - Quando não devo usar este medicamento - Contraindicações - Superdose	VP e VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 5/50mg
19/12/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 5/50mg