



MICLOX®

(tartarato de metoprolol)

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda

Comprimidos revestidos

100 mg

Miclox®



tartarato de metoprolol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 100 mg – Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

tartarato de metoprolol..... 100 mg

excipientes.....q.s.p..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, polissorbato 80, álcool etílico, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

Referências Bibliográficas

1. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. Drugs 1986;31(5):376-429. [1]

2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1977;14:321-48. [109]
3. Thadani U, Davidson C, Singleton W, Taylor SH. Comparison of the immediate effects of five β -adrenoceptorblocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris. *N Engl J Med* 1979;300(14):750-5. [110]
4. Egstrup K. Randomized double-blind comparison of metoprolol, nifedipine, and their combination in chronic stable angina: effects on total ischemic activity and heart rate at onset of ischemia. *Am Heart J* 1988;116(4):971-8. [114]
5. Portegies MCM, Sijbring P, Göbel EJAM, Viersma JW, Lie KI. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1994;74:1095-8. [211]
6. Olsson G, Ablad B, Rydén L. Long-term cardiovascular effects of metoprolol therapy: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990;30:S118-S23. [97]
7. Pearle DL. Pharmacologic management of ischemic heart disease with β -blockers and calcium channel blockers. *Am Heart J* 1990;120:739-42. [142]
8. Ablad B, Carlsson E, Johnsson G, Regårdh CG. Metoprolol. In: Scriabine A, editor. *Pharmacology of antihypertensive drugs*. New York: Raven Press, 1980;247-62. [4]
9. Hjalmarson A, Waagstein F, Waldenström A, editors. *Günstige Wirkungen der Betablockade bei experimentellem und klinischem Myokardinfarkt*. In: Gross F, editor. *Die Beeinflussung des Sympathikotonus in der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten*. Bern: Verlag Huber, 1980;129-42. [6]
10. Hjalmarson A, Herlitz J, Malek I, Ryden L, Vedin A, Waldenström A, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981;II:823-7. [74]
11. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger Cats M, McBoyle D, Herlitz J, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13:28-32. [98]
12. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308(11):614-8. [212]
13. Herlitz J, Waldenström J, Hjalmerson A. Infarct size limitation after early intervention with metoprolol in the MIAMI trial. *Cardiology* 1988;75:117-22. [213]

14. Hanak T. Behandlung von funktionellen sympathikotonen Kreislaufregulationsstörungen mit Metoprolol in Depot-Form. *Med Welt* 1983;34:742-47. [10]
15. Paulsen HF, Felder K. Wirkdauer von Beta-Blockern beim hyperkinetischen Herzsyndrom. *Z Allg Med* 1983;59:1149-54. [11]
16. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalgia* 1984;4:91-6. [16]
17. Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, Mayer K, Schroth G. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis - a double-blind crossover study. *Headache* 1985;25:107-13. [51]
18. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-blockers in clinical practice. Second edition. 2. Pharmacodynamics 149-166,172-175. 4. Hypertension 424-426,432-433,449-455. 7. Angina pectoris 653-654,672-677, 680-687. 9. Other indications for beta-blockers. Thyrotoxicosis 802-816. Migraine 845-855. 10. Adverse reactions 912,918,923,924,928,935,944,950-956,968-976,987. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. [104]
19. Raveau Landon C, Bousser MG. Le métoprolol, nouvel antimigraineux de fond. *Presse Med* 1988;17(35):1805-9. [118]
20. Gerber WD, Diener HC, Scholz E, Niederberger U. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalgia* 1991;11:37- 45. [119]
21. Hedman C, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Kangasniemi P, Olsson JE, et al. Symptoms of classic migraine attacks: modifications brought about by metoprolol. *Cephalgia* 1988;8:279-84. [120]
22. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-7. [121]
23. Heyma P, Larkins RG, Higginbotham L, Kong Wah NG. D-propranolol and DL-propranolol both decrease conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. *BMJ* 1980;281:24-5. [12]
24. Beta-Blockers in thyrotoxicosis. Editorial. *Lancet* 1980;184-6. [13]
25. Turner P, Hill RC. A comparison of three beta-adrenergic receptor-blocking drugs in thyrotoxic tachycardia. *J Clin Pharmacol* 1968;8:268-71. [14]

26. Murchison LE, How J, Bewsher PD. Comparison of propranolol and metoprolol in the management of hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:581-7. [115]
27. Nilsson OR, Melander A, Tegler L. Effects and plasma levels of propranolol and metoprolol in hyperthyroid patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:315-20. [116]
28. Adlerberth A, Stenström G, Hasselgren PO. The selective α -blocking agent metoprolol compared with antithyroid drug and thyroxine as preoperative treatment of patients with hyperthyroidism. Results from a prospective, randomized study. *Ann Surg* 1987;205:182-8. [117]
29. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489-94. [214]
30. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989;298:1152-7. [215]
31. Haenni A, Lithell H. Treatment with a β -blocker with β_2 -agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994;43(4):455-61. [216]
32. Koch G, Franz IW, Lohmann FW. Effects of short-term and long-term treatment with cardio-selective and nonselective β -receptor blockade on carbohydrate and lipid metabolism and on plasma catecholamines at rest and during exercise. *Clin Sci* 1981;61:433s-5s. [15]
33. Newman RJ. Comparison of propranolol, metoprolol, and acebutolol on insulin-induced hypoglycaemia. *BMJ* 1976;2:447-9. [37]
34. Nadelmann J, Frishman WH. Clinical use of β -adrenoceptor blockade in systemic hypertension. *Drugs* 1990;39(6):862-76. [217]
35. Van Bortel LMAB, Ament AJHA. Selective versus nonselective β adrenoceptor antagonists in hypertension. *Pharmacoeconomics* 1995;8(6):513-23. [218]
36. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72. [86]
37. MacDonald TM, McDevitt DG. Antianginal and β -adrenoceptor blocking drugs. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier, 1992;431-69. [134]
38. Roberts WC. Recent studies on the effects of beta blockers on blood lipid levels. *Am Heart J* 1989;117(3):709-14. [219]

39. Foss OP, Jensen EK. The effect of captopril and metoprolol as monotherapy or combined with bendroflumethiazide on blood lipids. *J Intern Med* 1990;227:119-23. [220]
40. Monmany J, Domingo P, Gomez JA, Sanz F, Roca-Cusachs A, Nolla J, Jane F. Effects of long-term treatment with metoprolol and hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins. *J Intern Med* 1990;228:323-31. [221]
41. Materson BJ, Vlachakis ND, Glasser SP, Lucas C, Ramanathan KB, Ahmad S, et al. Influence of beta₂ agonism and beta₁ and beta₂ antagonism on adverse effects and plasma lipoproteins: results of a multicenter comparison of dilevalol and metoprolol. *Am J Cardiol* 1989;63:58 I-63 I. [222]
42. Lacourcière Y, Poirier L, Boucher S, Spenard J. Comparative effects of diltiazem sustained-release formulation and metoprolol on ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48(3):318-24. [223]
43. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Pitsavos CE, Skoumas JN, Paleologos AA, Toutouzas PK. Differentiation of β-blocker effects on serum lipids and apolipoproteins in hypertensive patients with normolipidaemic or dyslipidaemic profiles. *Eur Heart J* 1992;13:1506-13. [224]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: betabloqueadores cardiosseletivos, código ATC: C07A B02.

Mecanismo de ação

O metoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo, o qual bloqueia os receptores adrenérgicos beta₁ (que estão localizados principalmente no coração) em doses menores do que as necessárias para o bloqueio de receptores beta₂, localizados principalmente nos brônquios e vasos periféricos. O metoprolol não apresenta efeito estabilizador de membrana nem atividade agonista parcial (simpatomimética intrínseca).

Farmacodinâmica

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

O metoprolol reduz a pressão arterial elevada, tanto em posição supina como na ortostática. Também reduz o aumento de pressão arterial que ocorre em resposta a

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

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

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

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

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

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

Em estudos de curto prazo, demonstrou-se que o metoprolol pode alterar o perfil dos lipídios sanguíneos. Ele pode levar ao aumento dos triglicérides e à diminuição dos ácidos graxos livres, em alguns casos, um pequeno decréscimo na fração de lipoproteína de alta densidade (HDL) tem sido observado, embora, em extensão menor do que o observado com betabloqueadores não seletivos. Em um estudo de longo prazo com duração de muitos anos, encontrou-se redução nos níveis de colesterol. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que 30% da atividade máxima dos

antagonistas dos receptores adrenérgicos beta₁ é essencial para o efeito farmacodinâmico mínimo, que é observado com cerca de 45 nmol/L de metoprolol no plasma.

Farmacocinética

- Absorção

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

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

- Distribuição

O metoprolol é extensivamente e rapidamente distribuído com um volume de distribuição declarado de 3,2 a 5,6 L/kg.

O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio em metabolizadores extensos (4,84 L/kg) é relativamente maior do que em metabolizadores lentos (2,83 L/kg). A meia-vida não é dose-dependente e não se altera em administrações repetidas.

Aproximadamente 10% de metoprolol no plasma encontra-se ligado às proteínas. O

metoprolol atravessa a barreira placentária e é encontrado no leite materno. Em pacientes com hipertensão, as concentrações de metoprolol no líquor são similares àquelas no plasma. O metoprolol não é um substrato da P-glicoproteína significativo, indicando que a variabilidade interindividual na farmacocinética do metoprolol pode ser maior devido ao metabolismo do CYP2D6.

- Biotransformação / metabolismo

O metoprolol é extensivamente metabolizado por enzimas hepáticas do sistema citocromo P450. As principais vias metabólicas de metoprolol são alfa-hidroxilação, O-demetilação e desaminação oxidativa. Alfa-hidroxilação de metoprolol é estéreo-seletiva. O metabolismo oxidativo de metoprolol está sob controle genético com uma maior contribuição do citocromo P450 polimórfico isoforma 2D6 (CYP2D6). No entanto, o metabolismo de metoprolol dependente do citocromo P450 2D6 parece ter pouco ou nenhum efeito na segurança ou tolerabilidade do fármaco. Nenhum dos metabólitos de metoprolol contribui significativamente para seu efeito betabloqueador.

- Eliminação

A meia-vida média de eliminação de metoprolol é de 3 a 4 horas. Nos metabolizadores lentos, a meia-vida pode ser de 7 a 9 horas. Após administração oral única de 100 mg de metoprolol o clearance (depuração) médio foi 31, 168 e 367 L/h em metabolizadores lentos, metabolizadores extensos e metabolizadores ultrarrápidos, respectivamente. O clearance (depuração) renal dos estéreos-isômeros não exibe estéreo-seletividade na excreção renal. Aproximadamente 95% da dose pode ser recuperada na urina. Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos), menos de 5% da dose oral são excretados na urina sob forma inalterada. Em metabolizadores lentos, até 30% da dose oral pode ser excretada de forma inalterada.

Proporcionalidade de dose

O metoprolol apresenta metabolismo pré-sistêmico saturável, levando ao aumento não proporcional da exposição com o aumento da dose. No entanto, a farmacocinética da dose de propionato é esperada com formulações de liberação prolongada.

Efeito dos alimentos

Alimentos aparentam aumentar a taxa de absorção do metoprolol, levando a uma concentração plasmática máxima um pouco maior mais rapidamente. No entanto, não tem impacto significativo no clearance (depuração) ou no momento em que o pico de concentração máxima é observado (Tmax).

A fim de minimizar as variações do efeito em cada indivíduo, recomenda-se que o horário da ingestão de Miclo® deve ser fixado com relação aos horários das refeições. Se o médico pedir ao paciente para tomar Miclo® antes do café da manhã ou com o café da manhã, então o paciente deve continuar a tomar Miclo® no mesmo horário durante o curso da terapia.

População especial

- Pacientes geriátricos

A população geriátrica pode apresentar concentrações plasmáticas ligeiramente maiores de metoprolol, como resultado combinado de uma redução do metabolismo do fármaco na população idosa e uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático. No entanto, este aumento não é clinicamente significativo ou com relevância terapêutica. O metoprolol não se acumula em administração repetida e não há necessidade de ajuste de dose em idosos.

- Paciente com insuficiência renal

A farmacocinética do metoprolol não é impactada em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, há a possibilidade de acúmulo de um dos seus metabólitos menos ativos em pacientes com clearance (depuração) de creatinina abaixo de 5 mL/min e, este acúmulo, não influencia nas propriedades betabloqueadoras de metoprolol. Pacientes com insuficiência renal podem geralmente ser tratados com doses normais.

- Pacientes com insuficiência hepática

Uma vez que o fármaco é primariamente eliminado pelo metabolismo hepático, a insuficiência hepática pode impactar na farmacocinética do metoprolol. A meia-vida de eliminação do metoprolol é consideravelmente prolongada, dependendo da gravidade (até 7,2 h), em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes com anastomose portocava

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

- Paciente com doenças inflamatórias

Doenças inflamatórias não têm efeito sobre a farmacocinética de metoprolol.

- Pacientes com hipertireoidismo

Hipertireoidismo pode aumentar o clearance (depuração) pré-sistêmico de metoprolol.

- Sensibilidade étnica

O metabolismo oxidativo do metoprolol está sob controle genético com uma maior contribuição do citocromo P450 polimórfico isoforma 2D6 (CYP2D6). Existem diferenças étnicas marcadas na prevalência dos fenótipos de metabolizadores lentos (ML). Aproximadamente 7% de caucasianos e menos do que 1% de orientais são MLs. Metabolizadores lentos CYP2D6 exibem concentrações plasmáticas muito mais altas de metoprolol do que metabolizadores rápidos com atividade de CYP2D6 normal.

- Efeito do gênero

Não há nenhuma evidência significativa para sugerir uma possível diferença na eliminação entre a população masculina e feminina, recomendações gênero-específicas para a dose de metoprolol não são necessárias.

Estudos clínicos

Nenhum estudo clínico adicional foi realizado.

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos, ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico para o tartarato de metoprolol. Embriotoxicidade e/ou fetotoxicidade em ratos e coelhos foram observados a partir de doses de 50 mg/kg e em ratos e 25 mg/kg em coelhos, demonstrado por aumentos na perda de pré-implantação, diminuição do número de fetos viáveis por fêmea e/ou diminuição na sobrevivência neonatal. Altas doses foram associadas com certa toxicidade materna e retardamento de

crescimento da prole no útero, o que foi refletido em pesos minimamente inferiores ao nascer. O tartarato de metoprolol tem sido associado a efeitos adversos reversíveis sobre a espermatogênese a partir de níveis de dose oral de 3,5 mg/kg em ratos, embora outros estudos não mostraram efeito do tartarato de metoprolol sobre o desempenho reprodutivo em ratos machos.

- Mutagenicidade

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

- Carcinogenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- **Conhecida hipersensibilidade ao metoprolol e derivados relacionados, a qualquer um dos componentes da formulação ou a outros betabloqueadores** (pode ocorrer sensibilidade cruzada entre betabloqueadores);
- **Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus;**
- **Insuficiência cardíaca descompensada;**
- **Bradicardia sinusal** clinicamente relevante (frequência cardíaca menor que 45 a 50 batimentos por minuto);
- **Doença do nó sinusal;**
- **Distúrbios circulatórios arteriais periféricos graves;**
- **Choque cardiogênico;**
- **Feocromocitoma não tratado** (vide “Advertências e precauções”);
- **Hipotensão;**
- **Asma brônquica grave ou história de broncoespasmo grave;**
- **Infarto do miocárdio** com frequência cardíaca menor que 45 a 50 batimentos/min, intervalo P-R maior que 0,24 segundos, pressão sistólica menor que 100 mmHg e/ou insuficiência cardíaca grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doenças broncoespásticas

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

Pacientes diabéticos

Miclox® deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes mellitus, especialmente nos que recebem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais (vide “Interações medicamentosas”). Os pacientes diabéticos devem ser alertados de que os betabloqueadores, incluindo Miclox®, podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, porém, outras manifestações de hipoglicemia como tonturas e sudorese podem não ser significativamente suprimidas e a sudorese pode ser aumentada.

Sistema cardiovascular

Os betabloqueadores, incluindo Miclox®, não devem ser usados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada (vide “Contraindicações”). Esta condição deve primeiro ser estabilizada.

Em função de seu efeito negativo na condução atrioventricular, os betabloqueadores, incluindo Miclox®, devem ser administrados somente com cautela em pacientes com bloqueio atrioventricular de primeiro grau (vide “Contraindicações”).

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

Infarto do miocárdio

Em pacientes com infarto do miocárdio, se ocorrer hipotensão significativa, Miclox® deve ser descontinuado e o estado hemodinâmico do paciente e a extensão da isquemia miocárdica devem ser cuidadosamente avaliados.

Monitoração intensiva da hemodinâmica pode ser necessária e as modalidades adequadas de tratamento devem ser instituídas. Se a hipotensão estiver associada com bradicardia ou bloqueio atrioventricular significativo, o tratamento deve ser direcionado para a reversão destes.

Distúrbios circulatórios periféricos

Miclo[®] deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios circulatórios arteriais periféricos (por exemplo, doença ou fenômeno de Raynaud, claudicação intermitente), pois o tratamento com betabloqueadores pode agravar tais condições (vide “Contraindicações”).

Feocromocitoma

Em pacientes com presença ou suspeita de feocromocitoma, Miclo[®] deve sempre ser administrado em associação com um alfabloqueador e apenas após que o alfabloqueador tenha sido iniciado (vide “Contraindicações”).

Anestesia e cirurgia

A terapia crônica com betabloqueador não deve ser rotineiramente interrompida antes de cirurgia de grande porte. A capacidade prejudicada do coração em responder a estímulos adrenérgicos pode aumentar o risco de uma anestesia geral ou procedimento cirúrgico. Se o paciente em tratamento com Miclo[®] necessitar de anestesia geral, o anestesista deve ser informado de que o paciente está recebendo um betabloqueador. Um agente anestésico com o menor efeito cardiodepressor possível deve ser utilizado (vide “Interações medicamentosas”). Se for extremamente necessária a interrupção da terapia com betabloqueador, incluindo Miclo[®], isso deve ser feito gradualmente e se completar cerca de 48 horas antes da anestesia geral.

Retirada abrupta

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

Reações anafiláticas

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

Angina de Prinzmetal

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

Tireotoxicose

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

Síndrome óculo-mucocutânea

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

Interações

Bloqueador dos canais de cálcio do tipo verapamil (fenilalquilamina) não deve ser administrado por via intravenosa em pacientes recebendo Miclox®, pois há risco de parada cardíaca nesta situação (vide “Interações medicamentosas”).

Populações especiais

- Insuficiência hepática

O metoprolol passa por um extenso metabolismo de primeira passagem e é eliminado principalmente via metabolismo hepático (vide “Farmacocinética”). Portanto, a

insuficiência hepática pode aumentar a biodisponibilidade sistêmica de metoprolol e reduzir seu clearance (depuração) total, levando ao aumento da concentração plasmática.

- Pacientes geriátricos

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

Mulheres em idade fértil

Após a confirmação do diagnóstico de gravidez, as mulheres devem informar o médico imediatamente.

Gravidez

Há uma quantia limitada de dados do uso de metoprolol em mulheres grávidas. A experiência com metoprolol nos primeiros 3 meses de gestação é limitada, mas nenhuma má formação fetal atribuível a metoprolol foi relatada. Porém, os betabloqueadores podem reduzir a perfusão placentária.

Estudos limitados em animais não indicaram direta ou indiretamente efeitos prejudiciais no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

O risco para o feto/mãe é desconhecido.

Micloxx® deve ser dado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

No caso do tratamento com Micloxx® durante a gravidez, a menor dose possível deve ser usada e a descontinuação do tratamento deve ser considerada 2 a 3 dias antes do parto para evitar o aumento da contratilidade uterina e efeitos betabloqueadores no feto (por exemplo, bradicardia, hipoglicemia).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

Pequenas quantidades de metoprolol são secretadas no leite materno: com doses terapêuticas, um lactente que consome 1 L de leite por dia, receberia uma dose menor

que 1 mg de metoprolol. Todavia, lactentes devem ser cuidadosamente observados em relação aos efeitos betabloqueadores.

Fertilidade

Os efeitos de Miclox® na fertilidade humana não foram estudados.

O tartarato de metoprolol mostrou efeitos na espermatozogênese em ratos machos em doses terapêuticas, mas não teve efeito sobre as taxas de concepção em doses muito mais elevadas em estudos de fertilidade com animais (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

Tonturas, cansaço e deficiência visual podem ocorrer durante o tratamento com Miclox® (vide “Reações adversas”) e podem afetar adversamente a capacidade do paciente para dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado

- Bloqueadores do canal de cálcio (uso IV)

Bloqueadores de canal de cálcio, como verapamil e diltiazem podem potencializar o efeito depressivo dos betabloqueadores sobre a pressão arterial, frequência cardíaca, contratilidade cardíaca e condução atrioventricular. Um bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil (fenilalquilamina) não deve ser administrado por via intravenosa a paciente recebendo Miclox®, porque existe risco de parada cardíaca nesta situação (vide “Advertências e precauções”).

Interações a serem consideradas

Interações resultando em efeitos no metoprolol

- Outros fármacos anti-hipertensivos

Os efeitos de Miclox® e outros anti-hipertensivos sobre a pressão arterial são normalmente aditivos. Pacientes recebendo tratamento concomitante com fármacos depletores de catecolaminas, outros betabloqueadores (incluindo gotas oftálmicas, como o timolol), ou inibidores da monoamino oxidase (MAO), devem ser cuidadosamente

monitorados. Além disso, a hipertensão possivelmente significativa, pode, teoricamente, ocorrer em até 14 dias após a descontinuação da administração concomitante com um inibidor irreversível da MAO.

- Bloqueadores do canal de cálcio (uso oral)

A administração concomitante de um antagonista beta-adrenérgico com um bloqueador dos canais de cálcio pode produzir uma redução aditiva na contratilidade do miocárdio, devido aos efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos.

Pacientes tomando bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil oral associado ao Miclox® devem ser cuidadosamente monitorados.

- Medicamentos antiarrítmicos

Betabloqueadores podem potencializar o efeito inotrópico negativo dos agentes antiarrítmicos e seus efeitos no tempo de condução atrial. Particularmente, em pacientes com disfunção do nodo sinusal pré-existente, a administração concomitante de amiodarona pode resultar em efeito eletrofisiológico aditivo, incluindo bradicardia, bloqueio atrioventricular e sinusal. Agentes antiarrítmicos, como quinidina, tocainida, procainamida, ajmalina, amiodarona, flecainida e disopiramida podem potencializar os efeitos de Miclox® sobre a frequência cardíaca e a condução atrioventricular.

- Nitroglicerina

Pode aumentar o efeito hipotensivo de Miclox®.

- Anestésicos gerais

Alguns anestésicos de inalação podem aumentar o efeito cardiodepressivo dos betabloqueadores (vide “Advertências e precauções”).

- Inibidores de CYP2D6

Potentes inibidores desta enzima podem aumentar a concentração plasmática de metoprolol. Fortes inibições de CYP2D6 podem resultar na mudança de fenótipo para metabolizador lento (fenocópia, vide “Farmacocinética”).

Portanto, deve-se ter cuidado quando coadministrar inibidores potentes de CYP2D6 com metoprolol. Potentes inibidores conhecidos de CYP2D6 clinicamente significantes são antidepressivos tais como fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina,

bupropiona, clomipramina, desipramina, antipsicóticos tais como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, tiroidina, antiarrítmicos tais como quinidina ou propafenona, antirretrovirais tais como ritonavir, anti-histamínicos tais como difenidramina, antimaláricos tais como hidroxicloroquina ou quinidina, antifúngicos, tais como terbinafina.

- Hidralazina

A administração concomitante de hidralazina pode inibir o metabolismo pré-sistêmico do metoprolol, levando a um aumento nas concentrações de metoprolol.

- Glicosídeos digitálicos

O uso concomitante de glicosídeos digitálicos pode resultar em bradicardia excessiva e/ou aumento do tempo de condução atrioventricular. Monitoração da taxa cardíaca e intervalo PR é recomendado.

- Simpatomiméticos

Administração concomitante de medicamentos simpatomiméticos, como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina e derivados da xantina (incluindo gotas oftálmicas e nasais ou antitussígenos) com um betabloqueador podem aumentar a resposta pressora resultando em hipertensão devido à inibição mútua dos efeitos terapêuticos. Entretanto, isto é menos provável com doses terapêuticas de fármacos beta₁ seletivos que com betabloqueadores não-seletivos.

- Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo inibidores da COX-2 com um betabloqueador, pode diminuir o efeito anti-hipertensivo do metoprolol, possivelmente como resultado da inibição da síntese da prostaglandina renal e retenção de sódio e fluido causados por medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais.

- Indutores de enzima hepática

Podem afetar as concentrações plasmáticas de metoprolol. Por exemplo, a circulação plasmática de metoprolol é reduzida pela rifampicina.

Interações resultando em efeitos em outros medicamentos

- Agentes antiadrenérgicos

O efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores alfa-adrenérgicos, como guanetidina, betanidina, reserpina, alfa-metildopa ou clonidina pode ser potencializado por betabloqueadores. Bloqueadores beta-adrenérgicos também podem potencializar o efeito hipotensor postural da primeira dose de prazosina, provavelmente, impedindo taquicardia reflexa.

Pelo contrário, bloqueadores beta-adrenérgicos também podem potencializar a resposta hipertensiva à retirada da clonidina, como pacientes recebendo concomitantemente clonidina e bloqueadores beta-adrenérgicos. Se o paciente é tratado com clonidina e Miclo[®] concomitantemente, e o tratamento com clonidina vai ser descontinuado, o uso de Miclo[®] deve ser suspenso por vários dias antes que a clonidina seja retirada.

- Medicamentos antidiabéticos e insulina

Betabloqueadores podem interferir com a resposta hemodinâmica usual à hipoglicemia e produzir um aumento da pressão arterial associada com bradicardia grave. Em pacientes diabéticos que usam insulina, o tratamento com betabloqueadores pode estar associado com o aumento ou com a hipoglicemia prolongada. Betabloqueadores podem também antagonizar o efeito hipoglicemiante das sulfonilureias. O risco desses efeitos é menor com bloqueadores seletivos do tipo beta₁, tais como o Miclo[®], que com betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, pacientes diabéticos recebendo Miclo[®] devem ser monitorados para assegurar que o controle da diabetes está mantido (vide “Advertências e precauções”).

- Lidocaína (xilocaína)

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

- Prazosina

A hipotensão postural aguda que pode ocorrer após a primeira dose de prazosina pode aumentar em pacientes que já tomam um betabloqueador, incluindo Miclo[®].

- Alcaloides de Ergot

A administração concomitante com betabloqueadores pode aumentar a ação vasoconstritora dos alcaloides de Ergot.

- Dipiridamol

Em geral, a administração de um betabloqueador deve ser retida antes do teste com dipiridamol, com monitoração cuidadosa da frequência cardíaca após a injeção de dipiridamol.

- Álcool

O metoprolol pode alterar os parâmetros farmacocinéticos do álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é 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.

Aspecto físico

Miclox® 100 mg: Comprimido circular, biconvexo, com sulco e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

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

O horário da ingestão de Miclox® deve ser fixado com relação aos horários das refeições. Se o médico pedir ao paciente para tomar Miclox® antes do café da manhã ou com o café da manhã, então o paciente deve continuar a tomar Miclox® no mesmo horário durante o curso da terapia.

Posologia

População alvo geral

A dose deve ser adaptada às necessidades individuais do paciente. As recomendações posológicas a seguir podem ser tomadas como um guia:

- Distúrbios do ritmo cardíaco

A dose diária é de 100 a 150 mg administradas em 2 ou 3 doses divididas; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 300 mg.

- Infarto do miocárdio

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

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

- Hipertensão

A dose oral diária é de 100 a 200 mg, administradas tanto como dose única pela manhã ou em 2 doses divididas (manhã e noite). Se necessário, pode-se prescrever adicionalmente outro anti-hipertensivo (vide “Indicações”).

- Angina do peito

A dose oral diária é de 100 a 200 mg, administradas em 2 doses divididas; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para até 400 mg.

- Hipertireoidismo

A dose oral diária é de 150 a 200 mg (pode ser aumentada até 400 mg), administradas em 3 a 4 doses divididas.

- Distúrbios da função cardíaca com palpitação; prevenção da enxaqueca

A dose diária é de 100 mg, administradas em dose única pela manhã; se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 200 mg, administradas em 2 doses divididas (manhã e noite).

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

Estudos pediátricos não foram realizados. A segurança e a eficácia de Miclox® não estão estabelecidas em pacientes pediátricos.

- Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose de Miclox® é necessário em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

Os níveis sanguíneos de Miclox® são suscetíveis de aumentar substancialmente em pacientes com insuficiência hepática. Portanto, Miclox® deve ser iniciado em doses baixas com cautelosa titulação gradual de dose de acordo com a resposta clínica.

- Pacientes geriátricos (> 65 anos)

Nenhum ajuste de dose de Miclox® é necessário em pacientes geriátricos, mas deve ser administrado com cautela devido ao aumento da probabilidade de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo tabulado com reações adversas a medicamento de estudos clínicos

As reações adversas de estudos clínicos (Tabela 1) são listadas pela classe de sistema de órgão MedDRA. Em cada classe de sistema de órgão, as reações adversas a medicamento foram classificadas por frequência, com a mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa a medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Reações adversas a medicamento de estudos clínicos

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito rara: trombocitopenia

| |
|--|
| Distúrbios psiquiátricos |
| Raras: depressão, pesadelos |
| Muito raras: distúrbios de personalidade, alucinações |
| Distúrbios do sistema nervoso |
| Comuns: tonturas, dor de cabeça |
| Raras: nível reduzido de consciência, sonolência, insônia, parestesia |
| Distúrbios oculares |
| Muito raras: deficiência visual (por ex.: visão borrada), olhos secos, olhos irritados |
| Distúrbios auditivos e do labirinto |
| Muito raras: zumbido, distúrbios auditivos ¹ (por ex.: hipoacusia ou surdez) |
| Distúrbios cardíacos |
| Comum: bradicardia |
| Raras: insuficiência cardíaca, arritmias, palpitações |
| Muito raras: distúrbios da condução, dor no peito |
| Distúrbios vasculares |
| Comum: hipotensão ortostática (ocasionalmente com síncope) |
| Raras: edema, fenômeno de Raynaud |
| Muito rara: gangrena ² |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais |
| Comum: dispneia de exercício |
| Rara: broncoespasmo ³ |
| Muito rara: rinite |
| Distúrbios gastrintestinais |
| Comuns: náusea e vômito, dores abdominais |
| Raras: diarreia ou constipação |
| Muito raras: boca seca, fibrose retroperitoneal ⁴ |
| Distúrbios hepatobiliares |
| Muito rara: hepatite |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo |
| Rara: rash (erupção) (na forma de urticária, lesões cutâneas psoriasiformes e distróficas) |
| Muito raras: reação de fotossensibilidade, hiperidrose, alopecia, piora da psoríase |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo |
| Raras: espasmos musculares |

| |
|--|
| Muito raras: artrite |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas |
| Muito raras: disfunção erétil, distúrbios da libido, doença de Peyronie ⁴ |
| Distúrbios gerais e das condições no local da administração |
| Comum: fadiga |
| Laboratorial |
| Muito raras: Aumento de peso, anormalidade em testes de função hepática |

¹ Em doses que excedam a recomendada

² Em pacientes com distúrbios circulatórios periféricos graves pré-existentes

³ O qual pode ocorrer em pacientes sem história de doença pulmonar obstrutiva

⁴ A relação com metropolol não está definitivamente estabelecida

Reações adversas a medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As reações adversas a seguir foram derivadas de experiência pós-comercialização com metoprolol via relatos de caso espontâneos e casos de literatura. Devido a estas reações terem sido relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto e sujeita a fatores de confusão, por isso não é possível estimar suas frequências às quais são, portanto, categorizadas como desconhecidas. Reações adversas a medicamento são listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas a medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

| |
|--|
| Distúrbios do sistema nervoso |
| Estado de confusão |
| Laboratorial |
| Aumento dos triglicírides sanguíneos e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL) |

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

Sinais e sintomas

A superdose de Miclo[®] pode levar a hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, parada cardíaca, broncoespasmo, perda da consciência (ou mesmo coma), convulsões, náuseas, vômitos e cianose e morte.

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

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

Tratamento

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

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

Outras manifestações clínicas de superdose devem ser tratadas sintomaticamente baseada em modernos métodos de terapia intensiva. O fenômeno de retirada do betabloqueador pode ocorrer após a superdose (vide “Advertências e precauções”).

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

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.



RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. n° 1.1819.0079

Farm Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

SAC 0800 600 0660

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

| Número do expediente | Nome do assunto | Data da notificação/ petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 0392093143 | 10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/05/2014 | N/A | Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Lopressor®. |
| - | 10450-SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/09/2014 | N/A | Alteração na concentração no item “Composição” em decorrência de publicação errônea. |