

Emprol XR
(succinato de metoprolol)
Accord Farmacêutica Ltda
Comprimidos revestidos de liberação prolongada
25mg, 50mg e 100mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emprol XR

(succinato de metoprolol)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Succinato de metoprolol

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

Emprol XR (succinato de metoprolol) é apresentado na forma de comprimido revestido de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg, em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 25 mg contém:

Succinato de metoprolol.....23,75 mg (equivalente a 25 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, metilcelulose, glicerina, amido de milho, álcool isopropílico, acetona, água purificada, estearato de magnésio, etilcelulose e sepfilm (hipromelose, celulose microcristalina, ácido esteárico e dióxido de titânio).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 50 mg contém:

Succinato de metoprolol.....47,50 mg (equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, metilcelulose, glicerina, amido de milho, álcool isopropílico, acetona, água purificada, estearato de magnésio, etilcelulose e sepfilm (hipromelose, celulose microcristalina, ácido esteárico e dióxido de titânio).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 100 mg contém:

Succinato de metoprolol.....95,00 mg (equivalente a 100 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, metilcelulose, glicerina, amido de milho, álcool isopropílico, acetona, água purificada, estearato de magnésio, etilcelulose e sepfilm (hipromelose, celulose microcristalina, ácido esteárico e dióxido de titânio).

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Hipertensão arterial: redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária (incluindo morte súbita); Angina do peito; Adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave: aumento da sobrevida, redução da hospitalização, melhora na função ventricular esquerda, melhora na classe funcional da New

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida; Alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supraventricular; Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; Alterações cardíacas funcionais com palpitações; Profilaxia da enxaqueca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência cardíaca

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

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

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

Hipertensão arterial

Em um estudo comparativo com placebo, que usou dados de três amostras combinadas, 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).

Angina do peito

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

Pós-infarto

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

Arritmias

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

Assim como com os bloqueadores de canal de cálcio, um importante efeito do tratamento com betabloqueadores é o aumento do tempo de condução do nó AV. Assim, os betabloqueadores também são úteis no controle de arritmias reentrantes que envolvam o nó AV e no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial (Sanguinetti MC *et al.* J General Physiol 1990; 96: 195-215; Hume JR & Harvey RD Am J Physiol 1991; 261: C399-412; Anderson JL *et al.* Am J Cardiol 1983; 51: 1196-1202; Roden DM In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, 1996, Hardman JG & Limbird LE (eds)).

Profilaxia da enxaqueca

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

3. 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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

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

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

Quando necessário, pode-se administrar metoprolol em associação com um agonista beta-2 em pacientes com sintomas de doença pulmonar obstrutiva.

Quando administrado junto com um agonista beta-2, metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2 do que os beta-bloqueadores não-seletivos.

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

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

Estudos de curto prazo demonstraram que succinato de 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.

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

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

Efeitos na hipertensão

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

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

Efeitos na angina do peito

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

Efeitos no ritmo cardíaco

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

Efeitos no infarto do miocárdio

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

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

O efeito antifibrilatório pode ser devido a um mecanismo duplo: um efeito vagal na barreira hematoencefálica, influenciando de maneira benéfica a estabilidade elétrica do coração, e um efeito antiisquêmico cardíaco direto simpático, influenciando de maneira benéfica à contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também é observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com *diabetes mellitus*.

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

Efeitos nas desordens cardíacas com palpitações

O succinato de metoprolol é adequado para o tratamento de transtornos cardíacos funcionais com palpitações.

Efeitos na enxaqueca

O succinato de metoprolol é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca.

Propriedades Farmacocinéticas**Absorção e distribuição**

O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de aproximadamente 50%. A biodisponibilidade da preparação de liberação controlada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com o comprimido convencional. Entretanto, isso demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (AUC) para a frequência cardíaca é a mesma que para os comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5-10%.

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

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

Metabolismo e eliminação

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

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

Os pacientes idosos não apresentam alterações significativas na farmacocinética do metoprolol, em comparação com pessoas jovens. A biodisponibilidade sistêmica e a eliminação do metoprolol não são alteradas em pacientes com função renal reduzida. Entretanto, a excreção dos metabólitos é reduzida. Foi observado um acúmulo significativo dos metabólitos em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 5 mL/min. Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito betabloqueador.

A farmacocinética do metoprolol é pouco afetada pela diminuição da função hepática. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática grave e derivação portacava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Os pacientes com anastomose portacava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) até 6 vezes maiores que em indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica

Nenhum dado relevante foi encontrado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O succinato de metoprolol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

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

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

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

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

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

Emprol XR pode agravar os sintomas de arteriopatia periférica.

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

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

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

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com Emprol XR, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade.

A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de succinato de metoprolol deve ser imediatamente reiniciada, pelo menos temporariamente, e devem ser tomadas outras medidas apropriadas para o controle da angina instável. Sabendo-se que a doença da artéria coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente, mesmo em pacientes tratados apenas para hipertensão. Se ocorrerem sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada. A retirada abrupta de betabloqueador pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e também aumentar o risco de infarto do miocárdio e morte súbita.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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. O succinato de metoprolol, como outros betabloqueadores, é um inibidor competitivo de agonistas de beta-receptores e seus efeitos podem ser revertidos pela administração destes agentes, por exemplo, dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, estes pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando succinato de metoprolol. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos à cirurgia. Início agudo com altas doses de metoprolol para pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca deve ser evitado, pois têm sido associadas com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral, inclusive fatais, em pacientes com fatores de risco cardiovascular.

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.

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

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.

Emprol XR não deve ser usado durante a gravidez ou lactação ao menos que o 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.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

Recomenda-se cuidado especial a pacientes recebendo tratamento concomitante com agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores (ex.: colírio) ou inibidores da MAO (monoaminoxidase).

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

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

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o dromotropismo de agentes 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 adrenalina é administrada em pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardiosseletivos interferem em menor grau com o controle da pressão sanguínea que os não seletivos.

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

O metoprolol pode reduzir a taxa de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Emprol XR 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.

Aspecto físico

Emprol XR 25 mg: comprimido de cor branca a quase branca, oval, com sulco gravado dos dois lados e a sigla M1 do outro lado. Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

Emprol XR 50 mg: comprimido revestido de cor branca, oval, com sulco gravado de um lado e a inscrição M2 de um dos lados. O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.

Emprol XR 100 mg: comprimido revestido de cor branca, oval, com sulco gravado de um lado e a inscrição M3 de um dos lados. O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.

Os comprimidos e as partes divididas não devem ser mastigados ou amassados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

- Hipertensão:

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

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

- Angina do peito:

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

- Insuficiência cardíaca crônica:

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

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

- Arritmias cardíacas:

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

- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:

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

- Alterações cardíacas funcionais com palpitações:

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

- Profilaxia da enxaqueca:

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

Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com succinato de metoprolol.

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

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

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de Emprol XR, ele deverá tomar apenas a próxima dose programada. Não dobrar a dose. O médico pode orientar o paciente sobre a melhor conduta no caso de esquecimento de dose considerando o caso específico do paciente.

Este medicamento não deve ser esmagado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Emprol XR é bem tolerado e as reações adversas têm sido geralmente leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina, principalmente, com o metoprolol convencional (tartarato de metoprolol). Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol.

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 1/10$), 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, dor precordial e hipotensão.
- Rara: alterações da condução cardíaca e arritmias cardíacas.
- Muito rara: gangrena em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves preexistentes.

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

Sistema Nervoso Central:

Muito comum: fadiga e astenia.

Comum: vertigem e cefaleia.

Incomum: parestesia e câibras musculares.

Sistema Gastrointestinal:

Comum: náuseas, dor abdominal, diarreia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Sistema Hematológico:

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.

Sistema Hepático:

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo:

Incomum: ganho de peso.

Músculo-esquelético:

Muito rara: artralgia.

Efeitos Psiquiátricos:

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

Rara: nervosismo, ansiedade e impotência/disfunção sexual.

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

Sistema Respiratório:

Comum: 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas da superdose podem incluir hipotensão, insuficiência cardíaca aguda, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução cardíaca 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 administrados.

Atropina, fármacos estimulantes do sistema adrenérgico ou marcapasso podem ser utilizados para tratar bradicardia e desordens de condução.

Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque devem ser adequadamente tratados com expansores de volume, injeção de glucagon (seguido de uma infusão intravenosa de glucagon, se necessário), administração intravenosa de fármacos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com fármacos agonistas alfa 1 quando houver vasodilatação.

O uso intravenoso de Ca^{2+} também pode ser considerado.

Broncoespasmo pode geralmente ser revertido por broncodilatadores.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0042

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim CRF-SP 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot nº 457, 458 - Matoda 382 210 Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

Distribuído por: **Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

CNPJ: 61.082.426/0003-98

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 26/04/2023.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/08/2015	0713331/15-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2015	0713331/15-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2015	Todos os itens	VP VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
26/08/2016	2224732/16-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2224732/16-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	Alteração de Farmacêutico Responsável	VP VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
05/07/2018	0537902184	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Posologia e modo de usar	VP VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
04/04/2019	0310761192	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais Distribuído por:	VP VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
14/04/2021	1442821211	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2021	1148105216	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2021	VP: - VPS: 9. Reações adversas	VP05 VPS05	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
22/03/2022	1312166/22-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VP VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/07/2023	0784939/23-3	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula –	NA	NA	NA	NA	5. onde, como e por quanto tempo posso guardar este	VPS VP	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

		RDC 60/12					medicamento?		
							7. cuidados de armazenamento do medicamento		
							6. Como devo usar o medicamento?		
10/01/2024	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS VP	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30