

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopresor 100, 100 mg comprimidos revestidos por película
Lopresor 200, 200 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa deste medicamento é o tartarato de metoprolol.

O metoprolol é um derivado da ariloxipropanolamina.

Cada comprimido revestido por película de Lopresor 100 contém 100 mg de tartarato de metoprolol.

Cada comprimido de libertação prolongada de Lopresor 200 contém 200 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de Lopresor 100 mg contém:

óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 - 0,220 mg

sódio - 1,12 a 1,68 mg (sob a forma de amido carboximetílico de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Lopresor 100 mg: Comprimido revestido por película.

Lopresor 200 mg: Comprimido de libertação prolongada.

Lopresor 100 mg: Comprimido revestido por película, branco, redondo, ligeiramente biconvexo, com ranhura e marcação "I/P" num dos lados e marcação "CG" no outro, contendo 100 mg de metoprolol.

Lopresor 200 mg: Comprimido de libertação prolongada, amarelo pálido, em forma de cápsula, biconvexo com ranhura em ambos os lados e marcação "CG/CG" num dos lados e "CDC/CDC" no outro, contendo 200 mg de metoprolol.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Taquiarritmia cardíaca, incluindo arritmias supraventriculares e ventriculares.

Enfarte agudo do miocárdio suspeito ou confirmado, na prevenção secundária após enfarte do miocárdio.

Hipertensão: em monoterapia ou em associação com outros anti-hipertensores, como por exemplo, diurético, vasodilatador periférico ou inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Angina de peito: na profilaxia a longo prazo. Dever-se-á recorrer à nitroglicerina, em caso de necessidade, para alívio das crises agudas.

Hipertiroidismo (como medicação adjuvante).

Perturbações funcionais cardíacas com palpitações.

Prevenção da enxaqueca.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem deve ser adaptada aos requisitos individuais de cada doente. Poder-se-ão utilizar como diretivas as recomendações posológicas que se seguem:

Taquiarritmia cardíaca

A dose diária é de: 100 a 150 mg administrados em 2 ou 3 doses repartidas; em caso de necessidade, a dose diária pode ser aumentada para 300 mg.

Enfarte do miocárdio

A dosagem recomendada pode ser reduzida, dependendo do estado hemodinâmico do doente.

a) Tratamento na fase aguda:

Desde que a dose endovenosa total (15 mg) seja bem tolerada, o tratamento oral deverá ser iniciado decorridos 15 minutos, com 50 mg a intervalos de 6 horas durante 48 horas. Nos doentes que não toleram uma dose endovenosa total, o tratamento oral deve ser iniciado com precaução, começando com metade da dose oral supracitada.

b) Tratamento de manutenção:

A dose oral de manutenção é de 200 mg/dia, administradas em duas doses repartidas. O tratamento deverá ser mantido por um período mínimo de 3 meses. As preparações de libertação prolongada de 200 mg (comprimidos de libertação prolongada ou Divitabs) devem ser tomadas uma vez por dia, de manhã.

Hipertensão

A dose oral diária é de 100 a 200 mg, numa dose única matinal ou em duas doses repartidas (manhã e noite). Em caso de necessidade, poder-se-á prescrever um segundo medicamento anti-hipertensor (ver secção 4.1 Indicações Terapêuticas).

As preparações de libertação prolongada de 200 mg (comprimidos de libertação prolongada ou Divitabs) devem ser tomadas uma vez por dia, de manhã.

Angina de peito

A dose oral diária é de 100 a 200 mg, em duas doses repartidas; se necessário, poder-se-á aumentar a dose diária para um máximo de 400 mg.

As preparações de libertação prolongada de 200 mg (comprimidos de libertação prolongada ou Divitabs) devem ser tomadas uma vez por dia, de manhã.

Hipertiroidismo

A dose oral diária é de 150 a 200 mg (pode ser aumentada para um máximo de 400 mg) por dia, administradas em 3 ou 4 doses repartidas.

Perturbações funcionais cardíacas com palpitações

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

Prevenção da enxaqueca

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

Populações especiais

População pediátrica

Não foram efetuados estudos pediátricos. A segurança e eficácia de Lopresor 100 e Lopresor 200 na população pediátrica não foram devidamente estabelecidas.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose de Lopresor 100 ou Lopresor 200 em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

É provável que os níveis sanguíneos de Lopresor aumentem substancialmente em doentes com compromisso hepático. Assim, Lopresor deve ser iniciado em baixas doses com uma titulação de dose gradual e cuidadosa de acordo com a resposta clínica.

População geriátrica (> 65 anos)

Não são necessários ajustes da dose de Lopresor 100 ou Lopresor 200 na população geriátrica, mas a administração deve ser feita com precaução devido à probabilidade aumentada de acontecimentos adversos.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser deglutidos, sem mastigar, com um copo de água.

Lopresor 100 deve ser sempre tomado na mesma altura em relação às refeições. Se o médico indicar ao doente para tomar Lopresor antes ou durante o pequeno-almoço, o doente deverá continuar a tomar o Lopresor na mesma altura durante todo o tratamento.

Lopresor 200 pode ser tomado com ou sem refeições, de preferência de manhã.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros bloqueadores beta (poderá ocorrer sensibilidade cruzada entre bloqueadores beta), a derivados afins ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro graus.

Insuficiência cardíaca não compensada.

Bradycardia sinusal clinicamente relevante (frequência cardíaca inferior a 45-50 batimentos/minuto).

Doença do nódulo sinusal.

Perturbações circulatórias arteriais periféricas graves.

Choque cardiogénico.

Feocromocitoma não tratado (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Hipotensão.

Asma brônquica grave ou história de broncospasmo grave.

Doentes com enfarte do miocárdio cuja frequência cardíaca seja inferior a 45 - 50 batimentos/minuto, intervalo P-R superior a 0,24 seg., pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg e/ou insuficiência cardíaca grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças broncopásticas

Na generalidade, os doentes com doenças broncopásticas não devem ser tratados com bloqueadores beta, incluindo Lopresor. Contudo, dada a sua relativa cardioseletividade, Lopresor oral pode ser administrado, com precaução, em doentes com patologias broncopásticas de carácter ligeiro ou moderado e que não respondem ou não toleram outros tratamentos apropriados. Uma vez que a seletividade beta1 não é absoluta, dever-se-á administrar concomitantemente um agonista beta2, utilizando-se para tal a dose menor possível de Lopresor.

Doentes diabéticos

Lopresor deve ser utilizado com precaução em doentes com diabetes mellitus, em especial nos doentes tratados com insulina ou medicamentos hipoglicémicos orais (ver secção 4.5). Os doentes diabéticos devem ser advertidos de que os bloqueadores beta, incluindo Lopresor, podem mascarar a taquicardia que acompanha a hipoglicémia; as outras manifestações de hipoglicémia, nomeadamente as tonturas e sudorese, não deverão sofrer, contudo, uma redução significativa, podendo mesmo registar-se um aumento da sudorese.

Sistema cardiovascular

Os bloqueadores beta, incluindo Lopresor, não devem ser utilizados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada (ver secção 4.3). Esta patologia deverá ser, primeiramente, estabilizada.

Dado o efeito negativo sobre a condução auriculoventricular, os bloqueadores beta, incluindo Lopresor, devem ser administrados com precaução nos doentes com bloqueio auriculoventricular de primeiro grau (ver secção 4.3).

Se o doente desenvolver bradicardia progressiva (frequência cardíaca inferior a 50 - 55 batimentos/minuto), a dosagem deve ser gradualmente reduzida, ou o tratamento gradualmente suspenso (ver secção 4.3).

Enfarte do miocárdio

Em doentes com enfarte do miocárdio, se ocorrer hipotensão significativa, Lopresor deve ser descontinuado, e deve ser verificado cuidadosamente o estado hemodinâmico do doente e a extensão da isquemia miocárdica. Pode ser necessária uma monitorização hemodinâmica intensiva e devem ser instituídas modalidades de tratamento apropriadas. Se a hipotensão é associada a bradicardia significativa ou bloqueio auriculoventricular, o tratamento deve ser direcionado à reversão destes.

Patologias circulatórias periféricas

Lopresor deve ser utilizado com precaução nos doentes com patologias circulatórias arteriais periféricas (nomeadamente com doença ou fenómeno de Raynaud, claudicação intermitente), uma vez que o tratamento com bloqueadores beta poderá agravar tais situações (ver secção 4.3).

Feocromocitoma

Nos doentes com diagnóstico ou suspeita de feocromocitoma, Lopresor deve ser sempre administrado em associação com um bloqueador alfa e apenas após o bloqueador alfa ter sido iniciado (ver secção 4.3).

Anestesia e cirurgia

A terapêutica beta-bloqueante administrada de forma crónica não deve ser suspensa rotineiramente antes de uma cirurgia major. A incapacidade do coração de responder ao estímulo adrenérgico reflexo pode aumentar os riscos da anestesia geral e dos procedimentos cirúrgicos. Nos casos em que um doente tratado com Lopresor necessite de anestesia geral, o anestesista deve ser informado de que o doente está a ser tratado com um bloqueador beta. Dever-se-á utilizar um agente anestésico com o menor efeito cardiodepressor possível (ver secção 4.5). Caso se considere necessário suspender o tratamento com bloqueador beta, incluindo Lopresor, antes da intervenção cirúrgica, tal suspensão deverá ser gradual, completando-se cerca de 48 horas antes da administração do anestésico geral.

Suspensão abrupta

O tratamento com Lopresor não deve ser interrompido subitamente, em especial nos indivíduos com doença cardíaca isquémica. Para evitar a exacerbação da angina de peito, a dosagem deverá ser gradualmente reduzida, ao longo de 1 a 3 semanas e, se necessário, dever-se-á dar início, simultaneamente, a terapêutica de substituição.

Reações anafiláticas

As reações anafiláticas precipitadas por outros medicamentos podem revestir-se de especial gravidade nos doentes tratados com bloqueadores beta, podendo ser resistentes a doses normais de adrenalina. Sempre que possível, o uso de bloqueadores beta, incluindo Lopresor, deverá ser evitado em doentes com risco aumentado de anafilaxia.

Angina de Prinzmetal

Os bloqueadores beta podem aumentar o número e a duração das crises de angina nos doentes com angina de Prinzmetal (variante da angina de peito). Os bloqueadores beta¹ relativamente seletivos, tais como o Lopresor, podem ser utilizados nestes doentes, embora com a máxima precaução.

Tirotoxicose

Os bloqueadores beta mascaram alguns sinais clínicos da tirotoxicose. Consequentemente, nos casos em que Lopresor é administrado em doentes com diagnóstico ou suspeita de tirotoxicose, dever-se-á proceder à monitorização cuidadosa da função cardíaca e tiroideia.

Síndrome oculomucocutâneo

O síndrome oculomucocutâneo completo não foi referido com Lopresor. Este síndrome ocorreu, contudo, de forma parcial (secura ocular por si só ou, ocasionalmente, acompanhada de exantema cutâneo). Na maioria dos casos, os sintomas desapareceram quando se suspendeu o tratamento com Lopresor. Os doentes devem ser cuidadosamente observados para despiste de potenciais efeitos a nível ocular. Caso ocorram tais efeitos, dever-se-á considerar a hipótese de suspender o tratamento com Lopresor.

Interações

Em doentes tratados com Lopresor não deverá ser administrado por via endovenosa um bloqueador dos canais de cálcio do tipo do verapamilo (fenilalquilamina), dado o risco de paragem cardíaca nesta situação (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso hepático

O metoprolol sofre um substancial metabolismo hepático de primeira passagem, sendo principalmente eliminado através de metabolismo hepático (ver secção 5.2). Consequentemente, o compromisso hepático poderá aumentar a biodisponibilidade sistémica de metoprolol e reduzir a sua depuração total, conduzindo a concentrações plasmáticas aumentadas.

População geriátrica

Os doentes idosos devem ser tratados com precaução. A redução excessiva da pressão arterial ou da frequência cardíaca pode reduzir, para níveis inadequados, o fornecimento sanguíneo a órgãos vitais.

Lopresor 100 contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Lopresor 100 contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações observadas que resultam em uso concomitante não recomendado

Bloqueadores dos canais de cálcio (uso endovenoso)

Os bloqueadores dos canais de cálcio tais como o verapamilo e o diltiazem, podem potenciar os efeitos depressores dos bloqueadores beta sobre a pressão arterial,

frequência cardíaca, contractilidade cardíaca e condução auriculoventricular. Um bloqueador dos canais de cálcio do tipo do verapamilo (fenilalquilamina) não deverá ser administrado por via endovenosa em doentes tratados com Lopresor, dado o risco de paragem cardíaca nesta situação (ver secção 4.4).

Interações a serem consideradas

Interações que resultam em efeitos sobre o metoprolol

Outros medicamentos anti-hipertensores

Os efeitos de Lopresor e de outros medicamentos anti-hipertensores sobre a pressão arterial apresentam, regra geral, carácter aditivo. Os doentes tratados concomitantemente com medicamentos depletors da catecolamina, outros bloqueadores beta (incluindo sob a forma de colírio, tal como o timolol) ou inibidores da monoaminoxidase (IMAO) devem ser cuidadosamente monitorizados. Adicionalmente, hipertensão possivelmente significativa pode, teoricamente, ocorrer até 14 dias após a descontinuação da administração concomitante com um IMAO irreversível.

Bloqueadores dos canais de cálcio (uso oral)

A administração concomitante de um antagonista beta-adrenérgico com um bloqueador dos canais de cálcio pode produzir uma redução adicional na contractilidade do miocárdio devido aos efeitos cronotrópico e inotrópico negativos. Os doentes tratados com a associação de um bloqueador dos canais de cálcio oral, do tipo do verapamilo, e Lopresor, deverão ser monitorizados cuidadosamente.

Medicamentos antiarrítmicos

Os bloqueadores beta podem potenciar o efeito inotrópico negativo dos medicamentos antiarrítmicos e o seu efeito no tempo de condução auricular. Particularmente, nos doentes com disfunção do nódulo sinusal pré-existente, a administração concomitante de amiodarona pode resultar em efeitos eletrofisiológicos aditivos incluindo bradicardia, paragem sinusal e bloqueio auriculoventricular. Medicamentos antiarrítmicos tais como a quinidina, a tocainida, a procainamida, a ajmalina, a amiodarona, a flecainida e a disopiramida, podem potenciar os efeitos do Lopresor sobre a frequência cardíaca e a condução auriculoventricular.

Nitroglicerina

A nitroglicerina pode potenciar o efeito hipotensor de Lopresor.

Anestésicos gerais

Alguns anestésicos inalados poderão potenciar o efeito cardiodepressor dos bloqueadores beta (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2D6

Os inibidores potentes desta enzima podem aumentar a concentração plasmática de metoprolol. Uma forte inibição do CYP2D6 resultará numa alteração do fenótipo para um metabolizador fraco (fenocópia, ver secção 5.2.). Consequentemente, a coadministração de inibidores potentes do CYP2D6 e de metoprolol deve ser feita com precaução. São exemplos de inibidores potentes do CYP2D6, clinicamente significativos, os antidepressores tais como a fluvoxamina, a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, o bupropiom, a clomipramina e a desipramina, antipsicóticos tais como a clorpromazina, a flufenazina, o haloperidol, a tioridazina, antiarrítmicos

tais como a quinidina ou a propafenona, antirretrovirais tais como o ritonavir, anti-histamínicos tais como a difenidramina, antimaláricos tais como a hidroxicloroquina ou a quinidina, antifúngicos tais como a terbinafina.

Hidralazina

A administração concomitante de hidralazina pode inibir o metabolismo pré-sistêmico do metoprolol levando a concentrações aumentadas de metoprolol.

Glicósidos da digitalina

O uso concomitante de glicósidos da digitalina pode provocar uma bradicardia excessiva e/ou um aumento do intervalo de condução auriculoventricular. É recomendada a monitorização da frequência cardíaca e do intervalo PR.

Simpaticomiméticos

A administração concomitante de medicamentos simpaticomiméticos tais como a adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, e derivados da xantina (incluindo antitússicos ou gotas nasais ou oculares) com um bloqueador beta, pode aumentar a resposta pressora resultando em hipertensão devido à inibição mútua dos efeitos terapêuticos. Contudo, este efeito é menos provável com doses terapêuticas de medicamentos beta1 seletivos do que com bloqueadores beta não seletivos.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores da COX-2, com um bloqueador beta, pode reduzir o efeito anti-hipertensor do metoprolol, possivelmente como resultado da inibição da síntese de prostaglandinas renais e da retenção de sódio e líquidos causada pelos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Indutores das enzimas hepáticas

Os medicamentos indutores enzimáticos podem afetar as concentrações plasmáticas de metoprolol. Por exemplo, a concentração plasmática de metoprolol sofre uma redução por ação da rifampicina.

Interações que resultam em efeitos sobre outros medicamentos

Medicamentos antiadrenérgicos

O efeito anti-hipertensor dos bloqueadores adrenérgicos alfa tais como a guanetidina, betanidina, reserpina, alfa-metildopa ou clonidina pode ser potenciado pelos bloqueadores beta. Os bloqueadores adrenérgicos beta podem também potenciar o efeito hipotensor postural da primeira dose de prazosina, provavelmente através do impedimento da taquicardia reflexa. Pelo contrário, os bloqueadores adrenérgicos beta podem também potenciar a resposta hipertensora à interrupção da clonidina em doentes a tomar concomitantemente clonidina e um bloqueador adrenérgico beta. Nos casos em que o doente é tratado concomitantemente com clonidina e Lopresor e em que o tratamento com clonidina deve ser interrompido, a administração de Lopresor deverá ser suspensa vários dias antes da interrupção da clonidina.

Medicamentos antidiabéticos e insulina

Os bloqueadores beta podem interferir com a resposta hemodinâmica habitual à hipoglicemia e produzir um aumento na pressão arterial associado a bradicardia

grave. Nos doentes diabéticos que utilizam insulina, o tratamento com bloqueadores beta pode estar associado a aumento ou prolongamento da hipoglicemia. Os bloqueadores beta podem, ainda, antagonizar os efeitos hipoglicémicos das sulfonilureias. O risco de ocorrência de qualquer destes efeitos com um medicamento beta1 seletivo tal como o Lopresor, é menor do que com um bloqueador beta não seletivo. Os doentes diabéticos tratados com Lopresor devem, contudo, ser monitorizados por forma a assegurar que o controlo da diabetes é mantido (ver também secção 4.4.).

Lidocaína (xilocaína)

O metoprolol pode reduzir a depuração da lidocaína, potenciando assim os efeitos desta substância.

Prazosina

A hipotensão postural aguda que pode seguir-se à administração da primeira dose de prazosina pode sofrer potenciação nos doentes já tratados com bloqueadores beta, incluindo Lopresor.

Alcaloides da cravagem do centeio

A administração concomitante de bloqueadores beta pode aumentar a ação vasoconstritora dos alcaloides da cravagem do centeio.

Dipiridamol

Em geral, a administração de um bloqueador beta deve ser suspensa antes do teste com o dipiridamol, com uma monitorização cuidadosa da frequência cardíaca após a injeção de dipiridamol.

Álcool

O metoprolol pode modificar os parâmetros farmacocinéticos do álcool.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A quantidade de dados sobre a utilização de metoprolol em mulheres grávidas, é limitada. A experiência existente com metoprolol durante o primeiro trimestre de gravidez é limitada, embora não existam quaisquer referências a malformações fetais atribuíveis ao metoprolol. Contudo, os bloqueadores beta podem reduzir a perfusão placentária.

Os estudos em animais são insuficientes e não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco para o feto/mãe é desconhecido.

Lopresor deve ser utilizado em mulheres grávidas somente se claramente necessário.

No caso de tratamento com Lopresor durante a gravidez, dever-se-á utilizar a dose menor possível e a descontinuação do tratamento deve ser considerada 2 a 3 dias antes do parto, a fim de evitar um aumento da contractilidade uterina, bem como quaisquer efeitos do bloqueio beta sobre o recém-nascido (nomeadamente bradicardia, hipoglicemia).

Amamentação

O metoprolol é excretado, em pequenas quantidades, no leite humano: nas doses terapêuticas, um recém-nascido que consuma 1 litro de leite humano por dia receberia uma dose inferior a 1 mg de metoprolol. Os recém-nascidos em processo de amamentação devem, contudo, ser cuidadosamente monitorizados para despiste de quaisquer sinais de bloqueio beta.

Fertilidade

Os efeitos de Lopresor na fertilidade dos humanos não foram estudados.

O tartarato de metoprolol demonstrou efeitos na espermatogénese em ratos machos ao nível das doses terapêuticas, mas não demonstrou efeito nas taxas de concepção em doses muito mais elevadas em estudos de fertilidade animal (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante o tratamento com Lopresor podem ocorrer tonturas, fadiga ou compromisso visual (ver secção 4.8), podendo afetar negativamente a capacidade de condução ou manuseio de máquinas pelo doente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Reações adversas medicamentosas provenientes de ensaios clínicos

As reações adversas medicamentosas provenientes de ensaios clínicos estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas medicamentosas são classificadas por frequência, sendo listadas as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Muito raros ($<1/10.000$) e Desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raras: trombocitopenia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Raras: depressão, pesadelos.

Muito raras: alterações da personalidade, alucinações.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleias.

Raras: nível reduzido de consciência, sonolência, insónia, parestesia.

Afeções oculares

Muito raras: compromisso da visão (por ex., visão desfocada), secura ocular, irritação ocular.

Afeções do ouvido e do labirinto

Muito raras: acufenos, distúrbios auditivos¹ (por ex., hipoacuidade ou surdez).

Cardiopatias

Frequentes: bradicardia.
Raras: insuficiência cardíaca, arritmias, palpitações.
Muito raras: perturbações da condução, dor no peito.

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão ortostática (ocasionalmente acompanhada de síncope).
Raras: edema, fenómeno de Raynaud.
Muito raras: gangrena².

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: dispneia de esforço.
Raras: broncospasmo³.
Muito raras: rinite.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas e vômitos, dor abdominal.
Raras: diarreia ou obstipação.
Muito raras: xerostomia, fibrose retroperitoneal⁴.

Afeções hepatobiliares

Muito raras: hepatite.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raras: erupção cutânea (sob a forma de urticária, lesões cutâneas psoriasiformes e distróficas).
Muito raras: reação de fotossensibilidade, hiperidrose, alopecia, agravamento da psoríase.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raras: espasmos musculares.
Muito raras: artrite.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raras: disfunção erétil, perturbações da libido, doença de Peyronie ⁴.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Exames complementares de diagnóstico

Muito raras: ganhos ponderais, anomalia no teste da função hepática.

1 em doses que excedem as doses recomendadas.

2 em doentes com patologias circulatórias periféricas graves pré-existentes.

3 que poderá ocorrer em doentes sem história de doença pulmonar obstrutiva.

4 a relação com Lopresor não foi definitivamente estabelecida.

Reações adversas medicamentosas provenientes de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram obtidas durante a experiência de pós-comercialização de Lopresor através de relatos espontâneos de casos e casos da literatura. Não é possível estimar com segurança a frequência destas reações

adversas dado que estas reações são relatadas voluntariamente e a população a que dizem respeito é de dimensão incerta e estão sujeitas a fatores de confusão. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sistema nervoso
Estado confusional.

Exames complementares de diagnóstico

Aumento dos triglicéridos no sangue e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Uma sobredosagem com Lopresor pode conduzir a hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio auriculoventricular, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico, paragem cardíaca, broncospasmo, perda de consciência (ou mesmo coma), convulsões, náuseas, vómitos, cianose e morte.

A ingestão concomitante de álcool, anti-hipertensores, quinidina ou barbitúricos agrava os sinais e sintomas.

As primeiras manifestações de sobredosagem aparecem 20 minutos a 2 horas após a ingestão de Lopresor. Os efeitos de uma sobredosagem maciça poderão persistir durante vários dias, apesar da redução observada nas concentrações plasmáticas.

Gestão

Os doentes devem ser hospitalizados e, regra geral, tratados numa unidade de cuidados intensivos, com monitorização contínua da função cardíaca, dos gases sanguíneos e da bioquímica do sangue. Em caso de necessidade, dever-se-ão instaurar medidas de suporte de emergência tais como ventilação artificial ou pacing cardíaco. Mesmo os doentes que se encontrem aparentemente bem após uma

pequena sobredosagem devem ser cuidadosamente observados para despiste de sinais de envenenamento, durante um período mínimo de 4 horas.

Na eventualidade de uma sobredosagem oral potencialmente fatal, deve recorrer-se à indução do vômito ou a lavagem gástrica (desde que no intervalo de 4 horas após a ingestão de Lopresor) e/ou carvão ativado, para remover o fármaco do trato gastrointestinal. A hemodiálise não contribui, em regra, de forma útil para a eliminação do metoprolol.

Outras manifestações clínicas de sobredosagem devem ser geridas sintomaticamente com base nos métodos modernos dos cuidados intensivos.

Após a sobredosagem, poder-se-á verificar o fenómeno de abstinência dos bloqueadores beta (ver secção 4.4),

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Seletivos cardíacos, código ATC: C07AB02

Mecanismo de ação

O metoprolol é um bloqueador beta cardioseletivo; bloqueia os recetores adrenérgicos beta₁ (localizados principalmente no coração) em doses inferiores às necessárias para bloquear os recetores beta₂, que se encontram localizados principalmente nos brônquios e vasos periféricos. Esta substância não exerce qualquer efeito estabilizador da membrana, nem qualquer atividade agonista parcial (simpaticomimética intrínseca).

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito estimulador das catecolaminas sobre o coração sofre uma redução ou inibição pelo metoprolol. Esta redução conduz a uma diminuição da frequência cardíaca, da contractilidade cardíaca e do débito cardíaco.

O metoprolol reduz a pressão arterial na posição ortostática e em decúbito. Esta substância reduz ainda a elevação da pressão arterial que ocorre como resposta ao exercício. O tratamento produz um aumento inicial da resistência vascular periférica que, durante a administração prolongada, regista normalização ou, nalguns casos, redução. Tal como com todos os bloqueadores beta, o mecanismo exato do efeito anti-hipertensor do metoprolol não está ainda devidamente esclarecido. Contudo, a redução prolongada da pressão arterial observada com o metoprolol parece acompanhar esta redução gradual na resistência periférica total.

Nos doentes com angina de peito, o metoprolol reduz a frequência e gravidade dos episódios isquémicos e aumenta a capacidade de trabalho físico. Estes efeitos benéficos podem dever-se à redução do consumo de oxigénio no miocárdio, resultante da diminuição da frequência cardíaca e da contractilidade do miocárdio.

Nos doentes com taquicardia supraventricular, fibrilhação auricular ou extrassístoles ventriculares ou quaisquer outras arritmias ventriculares, o metoprolol exerce um efeito de regulação sobre a frequência cardíaca. A sua ação antiarrítmica deve-se principalmente à inibição da automaticidade das células pacemaker e ao prolongamento da condução auriculoventricular.

Nos doentes com suspeita ou diagnóstico de enfarte do miocárdio, o metoprolol reduz a mortalidade. Este efeito pode ser, possivelmente, atribuído à redução da incidência de arritmias ventriculares graves, bem como à limitação da área do enfarte. O metoprolol demonstrou reduzir a incidência de reenfarte do miocárdio não fatal.

Através do seu efeito bloqueador beta, o metoprolol é adequado para o tratamento de alterações funcionais cardíacas acompanhadas de palpitações, na profilaxia da enxaqueca e no tratamento adjuvante do hipertiróidismo.

O tratamento prolongado com metoprolol pode reduzir a sensibilidade à insulina. A interferência de metoprolol sobre a libertação da insulina e o metabolismo dos hidratos de carbono é, contudo, menor que a observada com bloqueadores beta não seletivos.

Em estudos de curto prazo, foi demonstrado que o metoprolol pode alterar o perfil dos lípidos sanguíneos. Esta substância pode provocar aumento dos triglicéridos e redução dos ácidos gordos sob a forma livre; nalguns casos, observou-se uma ligeira redução da fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora menor que o registado com os bloqueadores beta não seletivos. Num estudo prolongado com a duração de vários anos, verificou-se que os níveis de colesterol sofriam redução. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que é essencial 30% de atividade máxima antagonista dos adrenoreceptores beta 1 para um efeito farmacodinâmico mínimo, que é observado com cerca de 45 nmol/l de metoprolol no plasma.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral dos comprimidos convencionais, o metoprolol é rapidamente e quase completamente absorvido do trato gastrointestinal. A absorção do metoprolol de Lopresor 200 é mais lenta, embora a disponibilidade de metoprolol seja semelhante à obtida com os comprimidos convencionais. Obtêm-se concentrações plasmáticas de pico decorridas cerca de 1,5 a 2 horas com os comprimidos convencionais de metoprolol e decorridas cerca de 4 a 5 horas com os comprimidos de libertação prolongada. As concentrações plasmáticas de metoprolol aumentam de modo quase proporcional à dose nos limites de 50 mg a 200 mg. Devido ao significativo metabolismo hepático de primeira passagem, aproximadamente 50% de uma dose oral única de metoprolol atinge a circulação sistémica. A extensão da eliminação pré-sistémica difere entre indivíduos em virtude das diferenças genéticas no metabolismo oxidativo. Embora os perfis plasmáticos apresentem uma grande variabilidade interindividual, são reprodutíveis no mesmo indivíduo. No seguimento da administração repetida, a percentagem da dose disponível a nível sistémico é cerca de 40% superior à obtida após a administração de uma dose única (ou seja, aproximadamente 70%). Tal situação poderá dever-se à saturação parcial do metabolismo de primeira passagem, ou a uma menor depuração

resultante da redução do fluxo sanguíneo hepático. A toma concomitante com a ingestão de alimentos pode aumentar a disponibilidade sistémica de uma dose oral única em, aproximadamente, 20% a 40%.

Após injeção endovenosa, o metoprolol sofre uma distribuição muito rápida, com uma semivida de 5 a 15 minutos. Na gama de dosagens de 10 a 20 mg, as concentrações plasmáticas aumentam linearmente com o tamanho da dose. O metoprolol exibe uma farmacocinética estéreo-específica.

Distribuição

O metoprolol sofre rápida e extensa distribuição, com um volume de distribuição estabelecido entre 3,2 l a 5,6 l/kg. O volume aparente de distribuição no estado estacionário (Vss) em metabolizadores fortes (4,84 l/kg) é relativamente superior ao dos metabolizadores fracos (2,83 l/kg). A semivida não é dose-dependente, nem sofre alteração com a administração de doses repetidas. Cerca de 10% do metoprolol no plasma encontra-se ligado a proteínas. O metoprolol atravessa a barreira placentária, sendo detetado no leite humano (ver secção 4.6). Nos doentes hipertensos, as concentrações de metoprolol no líquido cefalorraquidiano são semelhantes às do plasma. O metoprolol não é um substrato significativo da glicoproteína P, o que indica que a variabilidade individual na farmacocinética do metoprolol poderá ser maioritariamente devida ao metabolismo pela CYP2D6.

Biotransformação

O metoprolol é extensamente metabolizado pelas enzimas do sistema citocromo P450 do fígado. As vias metabólicas principais do metoprolol são a alfa-hidroxilação, a O-desmetilação e a desaminação oxidativa. A alfa-hidroxilação do metoprolol é estéreo-seletiva. O metabolismo oxidativo do metoprolol é controlado geneticamente com uma contribuição mais significativa da isoforma polimórfica 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6).

No entanto, o metabolismo do metoprolol dependente do 2D6 do citocromo P450 parece ter um efeito fraco ou nulo na segurança ou tolerância do fármaco. Nenhum dos metabolitos do metoprolol contribui significativamente para o seu efeito bloqueador beta.

Eliminação

A semivida média de eliminação do metoprolol é de 3 a 4 horas; nos indivíduos metabolizadores fracos, a semivida pode ser de 7 a 9 horas. No seguimento de uma administração oral única de 100 mg de metoprolol, a depuração mediana foi de 31, 168 e 367 l/h nos metabolizadores fracos, metabolizadores fortes e metabolizadores ultrarrápidos, respetivamente. A depuração renal dos estereoisómeros não exibe estéreo-seletividade na excreção renal. Cerca de 95% da dose pode ser recuperada na urina. Na maioria dos indivíduos (capazes de extensa metabolização), menos de 5% da dose oral e menos de 10% da dose endovenosa são excretados sob a forma inalterada do fármaco. Em indivíduos metabolizadores fracos, até 30% a 40% das doses oral ou endovenosa, respetivamente, são excretados sob a forma inalterada. A depuração plasmática total do metoprolol após a administração endovenosa é aproximadamente igual a 1l/min.

Proporcionalidade de dose

O metoprolol apresenta um metabolismo pré-sistémico saturável levando a um aumento não proporcional da exposição com o aumento da dose. Contudo, espera-se uma farmacocinética proporcional à dose com formulações de libertação prolongada.

Efeito dos alimentos

Os alimentos parecem aumentar a taxa de absorção do metoprolol levando mais cedo a uma concentração máxima plasmática ligeiramente mais elevada. Porém, tal não tem impacto significativo na depuração ou no tempo em que o pico máximo de concentração é observado (T_{max}).

De forma a minimizar as variações de efeito no indivíduo, recomenda-se que Lopresor seja sempre tomado na mesma altura em relação aos alimentos: se o médico indicar ao doente para tomar Lopresor antes ou durante o pequeno-almoço, o doente deverá continuar a tomar o Lopresor na mesma altura durante todo o tratamento.

Lopresor 200 pode ser tomado com ou sem refeições, de preferência de manhã.

Populações especiais

População geriátrica

A população geriátrica pode demonstrar concentrações plasmáticas ligeiramente mais elevadas de metoprolol como resultado combinado de uma redução do metabolismo do medicamento na população mais idosa e de uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático. No entanto, este aumento não é clinicamente significativo ou terapeuticamente relevante. O metoprolol não se acumula com a administração repetida e não há necessidade de ajuste de dose na população mais idosa.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do metoprolol não é afetada em doentes com compromisso renal. Contudo, existe a possibilidade de acumulação de um dos seus metabolitos menos ativos em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 5 ml/min. e esta acumulação não deverá influenciar as propriedades de bloqueio beta do metoprolol. Os doentes com compromisso renal podem habitualmente ser tratados com doses normais.

Doentes com compromisso hepático

Uma vez que o medicamento é principalmente eliminado por metabolismo hepático, o compromisso hepático pode afetar a farmacocinética do metoprolol. A semivida de eliminação do metoprolol é consideravelmente prolongada, dependendo da gravidade (até 7,2h), em doentes com compromisso hepático.

Doentes com shunt porto-cava

Os doentes com shunt porto-cava apresentaram depuração sistémica de uma dose endovenosa aproximadamente igual a 0,3 l/min, com valores de área sob a curva de concentração-tempo (AUC) até 6 vezes mais elevados que os observados em indivíduos saudáveis.

Doentes com doenças inflamatórias

As doenças inflamatórias não exercem qualquer efeito sobre a farmacocinética do metoprolol.

Doentes com hipertiroidismo

O hipertiroidismo pode aumentar a depuração pré-sistémica do metoprolol.

Sensibilidade étnica

O metabolismo oxidativo do metoprolol é controlado geneticamente com uma contribuição mais significativa da isoforma polimórfica 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). Existem diferenças étnicas marcadas na prevalência do fenótipo metabolizador fraco. Aproximadamente 7% dos caucasianos e menos de 1% dos orientais são metabolizadores fracos. Os metabolizadores fracos do CYP2D6 exibem concentrações plasmáticas de metoprolol várias vezes superiores às apresentadas pelos metabolizadores fortes com atividade do CYP2D6 normal.

Efeito do género

Não existe evidência significativa que sugira uma possível diferença na eliminação entre a população masculina e feminina, não sendo necessárias recomendações de dosagem do metoprolol específicas de género.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade na reprodução

Os estudos sobre toxicidade na reprodução no ratinho, rato e coelho não demonstram qualquer potencial teratogénico para o tartarato de metoprolol. Foi observada embriotoxicidade e/ou fetotoxicidade no rato e coelho a partir de doses de 50 mg/kg no rato e 25mg/kg no coelho, conforme demonstrado pelos aumentos na perda pré-implantação, diminuição do número de fetos viáveis por fêmea, e/ou diminuição na sobrevivência neonatal. As doses elevadas apresentaram-se associadas a alguma toxicidade materna e atraso no desenvolvimento das crias no útero, o que se refletiu em pesos ao nascimento minimamente inferiores. O tartarato de metoprolol foi associado a efeitos adversos reversíveis sobre a espermatogénese a partir de níveis de dose oral de 3,5 mg/kg no rato, embora outros estudos não tenham demonstrado efeito do tartarato de metoprolol no desempenho reprodutivo do rato macho.

Mutagenicidade

O tartarato de metoprolol revelou-se desprovido de potencial mutagénico/genotóxico no teste do sistema celular bacteriano (Ames) e nos ensaios in vivo envolvendo células somáticas de mamífero ou células germinais de ratinho macho.

Carcinogenicidade

O tartarato de metoprolol não se revelou carcinogénico no ratinho e rato após administração oral de doses de até 800 mg/kg durante períodos de 21 a 24 meses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lopresor 100 mg

Núcleo do comprimido revestido por película:

Sílica coloidal anidra

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Amido carboximetílico de sódio

Revestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose

Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Talco

Dióxido de titânio (E 171).

Lopresor 200 mg

Núcleo do comprimido de libertação prolongada:

Sílica coloidal anidra

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado

Palmitoesterato de glicerol

Eudragit E 30 D

Hidroxipropilmetilcelulose

Revestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Polisorbato 80

Talco

Dióxido de titânio (E 171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Lopresor 100 mg: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Lopresor 200 mg: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de 100 mg: embalagens de 20 ou 60 comprimidos revestidos por película acondicionados em blisters de Alu/PVC/PE/PVDC. Comprimidos de libertação prolongada de 200 mg: 30 comprimidos de libertação prolongada acondicionados em blisters de Alu/PVC/PVDC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Lagoas Park - Rua das Lagoas Pequenas, Edifício 5
2740-245 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lopresor 100

Nº de registo: 9469320 - 20 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister
Alu/PVC/PE/PVDC

Nº de registo: 9469312 - 60 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister
Alu/PVC/PE/PVDC

Lopresor 200

Nº de registo: 9981639 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 200 mg, blister
Alu/PVC/PVDC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de janeiro de 1978 - Lopresor 100
06 de maio de 1981 - Lopresor 200

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO