

QUENZOR®
(succinato de metoprolol)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Cápsula dura de liberação prolongada

25 mg

50 mg

100 mg

QUENZOR®
succinato de metoprolol

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 20, 30, 60 e 90 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Quenzor® 25 mg

Cada cápsula dura de liberação prolongada contém 23,75 mg de succinato de metoprolol (equivalente a 25 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, talco, etilcelulose, álcool cetílico, citrato de trietila e macrogol.

Componentes da cápsula: dióxido de titânio, gelatina, vermelho de eritrosina dissódica e amarelo de tartrazina.

Quenzor® 50 mg

Cada cápsula dura de liberação prolongada contém 47,5 mg de succinato de metoprolol (equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, talco, etilcelulose, álcool cetílico, citrato de trietila e macrogol.

Componentes da cápsula: dióxido de titânio, gelatina, vermelho de eritrosina dissódica e amarelo de tartrazina.

Quenzor® 100 mg

Cada cápsula dura de liberação prolongada contém 95 mg de succinato de metoprolol (equivalente a 100 mg de tartarato de metoprolol).

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, talco, etilcelulose, álcool cetílico, citrato de trietila e macrogol.

Componentes da cápsula: dióxido de titânio, gelatina e óxido de ferro amarelo.

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 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 ($\leq 0,40$), 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 da NYHA e melhorou 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 a 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 ($p \leq 0,00001$);
- 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 ($p \leq 0,00001$);
- Em 32% a mortalidade por eventos combinados, hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca, e consulta devido à piora da insuficiência cardíaca ($p \leq 0,00001$);
- 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

Em um estudo controlado com placebo, houve redução significativa do número de crises anginosas. Além disso, houve também 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 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 marca-passo (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 ação antiarrítmica por meio da redução da frequência cardíaca, redução do cálcio intracelular e do automatismo pós despolarização. Em tecidos agudamente isquêmicos, os betabloqueadores aumentam a necessidade de energia para que ocorra fibrilação cardíaca, o que é um efeito antiarrítmico. Esses efeitos parecem ser responsáveis pela redução da mortalidade em pacientes 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 apresenta insignificante efeito estabilizador de membrana e não tem atividade agonista parcial.

O metoprolol reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante

o estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contratilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo metoprolol. Na ocorrência de 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 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 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 nos MMII, 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 betabloqueadores não-seletivos.

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

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

Estudos de curto prazo demonstraram que succinato de metoprolol pode causar discreto aumento nos triglicérides e redução nos ácidos graxos livres no sangue. Em alguns casos, foi observada pequena redução na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora em proporção menor do que a observada após a administração de betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, foi demonstrada redução significativa nos níveis séricos totais de colesterol após tratamento com o metoprolol em um estudo com vários anos de duração.

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

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

Efeitos na hipertensão

Quenzor® 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 em longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido à reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo de longo prazo com o metoprolol reduz a hipertrofia ventricular esquerda e melhora a função diastólica e o enchimento ventricular esquerdo.

Em homens com hipertensão arterial leve e moderada, metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido à redução do risco de morte cardiovascular súbita, 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, duração e gravidade, tanto das crises de angina, quanto dos episódios de isquemia silenciosa e demonstrou aumentar a capacidade física.

Efeitos no ritmo cardíaco

Em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extrassístoles ventriculares, **Quenzor®** reduz a frequência ventricular e as extrassístoles 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: efeito vagal na barreira hematoencefálica, influenciando de maneira benéfica a estabilidade elétrica do coração, e efeito anti-isquêmico cardíaco simpático direto, influenciando de maneira benéfica a contratilidade, a frequência cardíaca e a pressão

arterial. Tanto na intervenção precoce como na tardia, a redução da mortalidade também foi observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com *diabetes mellitus*. O metoprolol tem também demonstrado reduzir o risco de reinfarto do miocárdio não-fatal.

Efeitos nas desordens cardíacas com palpitações

Quenzor® é adequado para o tratamento de transtornos cardíacos funcionais com palpitações.

Efeitos na enxaqueca

Quenzor® 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 dose única oral é de aproximadamente 50%. A biodisponibilidade da preparação de liberação controlada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com a convencional. Entretanto, isso demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (ASC) para a frequência cardíaca é a mesma que a observada com a liberação convencional. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5- 10%.

A cápsula de liberação prolongada 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. A cápsula de liberação prolongada 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 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 portocava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose portocava apresentaram depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (ASC) até 6 vezes maiores que em indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica

Nenhum dado relevante foi encontrado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Bloqueio atrioventricular de grau II ou III, insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes em terapia inotrópica contínua ou intermitente com ação agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sinoatrial (a não ser que um marca-passo 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 milissegundos ou a pressão sistólica < 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 doença broncoespástica, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, **Quenzor**[®] 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 **Quenzor**[®] é iniciado. O risco de **Quenzor**[®] interferir com receptores beta-2 é, entretanto, menor quando comparado a formulações convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos.

Quenzor[®] 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 **Quenzor**[®], o risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar uma 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.

A estimulação simpática é um componente vital de suporte da função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e os betabloqueadores apresentam o risco potencial de induzir depressão da contratilidade do miocárdio, podendo precipitar insuficiência cardíaca mais grave. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos, **Quenzor**[®] deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos quanto **Quenzor**[®] retardam a condução A-V. Muito raramente, uma alteração pré-existente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, ao bloqueio A-V).

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

Se os pacientes desenvolverem bradicardia progressiva, deve-se reduzir a dose de **Quenzor**[®] ou suspender a medicação gradualmente.

Quenzor[®] pode agravar os sintomas de arteriopatía periférica.

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

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

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

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 exacerbação de angina do peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver necessidade de descontinuar o tratamento com **Quenzor**[®], 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.

A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar ou se desenvolver insuficiência coronária aguda, a administração de **Quenzor**[®] 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 arterial coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente, mesmo em pacientes tratados apenas para hipertensão arterial. Se ocorrerem sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada. A retirada abrupta de betabloqueador pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e aumentar o risco de infarto do miocárdio e de morte súbita.

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 o risco da anestesia geral e dos procedimentos cirúrgicos. **Quenzor**[®], 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 à hipotensão severa prolongada. Dificuldade em retomar e manter a frequência dos batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando **Quenzor**[®]. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos à

cirurgia. O início agudo com altas doses de metoprolol para pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca deve ser evitado, pois tem sido associado com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral, inclusive fatal, em pacientes com fatores de risco cardiovasculares.

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 apresentar tireotoxicose devem ser controlados cuidadosamente para evitar interrupção abrupta do bloqueio beta, o que pode precipitar a descompensação do quadro.

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

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Quenzor[®] não deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação, a menos que seu uso seja considerado essencial. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Sugere-se que acompanhamento materno-fetal apropriado seja realizado em mulheres grávidas tratadas com metoprolol. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como, por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças em 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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

Este produto (Quenzor[®] 25 mg e Quenzor[®] 50 mg) contém amarelo de TARTRAZINA, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Este produto (Quenzor[®] 25 mg e Quenzor[®] 50 mg) contém os corantes dióxido de titânio e vermelho de eritrosina dissódica que podem, eventualmente, causar reações alérgicas

Atenção: Este produto (Quenzor[®] 100 mg) contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos que atuam como indutores e/ou inibidores enzimáticos podem exercer influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. Os níveis plasmáticos de metoprolol podem ser elevados pela coadministração 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 a hidralazina.

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

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

Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e o 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 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 efeito aditivo quando usados junto com agentes betabloqueadores.

Interferências com exames laboratoriais: o uso de **Quenzor**[®] pode ocasionar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH/DHL).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

Quenzor[®] 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

Quenzor[®] 25 mg: cápsula dura de gelatina de coloração amarelo clara e branca, contendo grânulos (“*pellets*”) de coloração branca.

Quenzor[®] 50 mg: cápsula dura de gelatina de coloração amarelo clara, contendo grânulos (“*pellets*”) de coloração branca.

Quenzor[®] 100 mg: cápsula dura de gelatina de coloração amarelo escura, contendo grânulos (“*pellets*”) de coloração 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

Quenzor[®] 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 **Quenzor**[®] 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 coronários em pacientes hipertensos.

- Angina do peito:

A dosagem recomendada é 100-200 mg de **Quenzor**[®] uma vez ao dia. Se necessário, **Quenzor**[®] pode ser combinado com outros agentes antianginosos.

- Insuficiência cardíaca crônica:

A dose de **Quenzor**[®] deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável em uso de outras formas de tratamento da insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é uma cápsula de 25 mg uma vez ao dia. Recomenda-se que pacientes em classe funcional III-IV da NYHA comecem com metade de um comprimido de succinato de metoprolol 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana. Neste caso, as cápsulas de liberação prolongada de succinato de metoprolol (como **Quenzor**[®]) não são adequadas para a terapia inicial em pacientes que exigem uma dose inicial inferior a 25 mg por dia. 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 à 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 **Quenzor**® uma vez ao dia.

- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:

Foi demonstrado que o tratamento de longo prazo com metoprolol na dose de 200 mg, administrada uma vez ao dia reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e o risco de reinfarto do miocárdio (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 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 a redução da dose.

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

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Se o paciente esquecer de tomar uma cápsula de **Quenzor**®, deverá tomá-la assim que se lembrar, contanto que seja pelo menos 12 horas antes da próxima dose. Se lembrar após 12 horas ou mais, deverá tomar somente a próxima dose prescrita e evitar a atual. As doses seguintes deverão ser tomadas no horário habitual.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Quenzor® 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: Piora 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: alteração da condução cardíaca e arritmias cardíacas

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

* Foi observado aumento de 0,4% na incidência de choque cardiogênico em comparação com placebo em um estudo com 46000 pacientes com infarto agudo do miocárdio (2,3% no grupo metoprolol e 1,9% no grupo placebo). A definição do risco de choque cardiogênico foi baseada no risco absoluto de cada paciente individualmente em função de fatores como: idade, sexo, classe funcional de Killip, pressão sanguínea, frequência cardíaca, anormalidades no ECG e histórico de hipertensão arterial. O grupo de pacientes com menor índice de risco correspondeu com indicação para metoprolol após 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.

Sistema Hematológico:

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.

Sistema Hepático:

Rara: alterações da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo:

Incomum: ganho de peso.

Musculoesquelético:

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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema 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 marca-passo podem ser utilizados para tratar bradicardia e alterações de condução.

Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque devem ser adequadamente tratados com expansores de volume, injeção de glucagon (seguida de infusão intravenosa de glucagon, se necessário), administração intravenosa de fármacos estimulantes do sistema adrenérgico como 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0208

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Avenida Marquês de São Vicente nº 2219, 2 andar — São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Embu das Artes - SP
Indústria Brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/05/2025.




0800-0135044
libbs@libbs.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 do expediente	Assunto	Data de provação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
22/05/2025	Gerado no ato do peticionamento	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2025	0686475/25-9	11113 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	22/05/2025	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO VP e VP: Dizeres Legais	VPS/VP	Cápsula dura de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 20, 30, 60 e 90 cápsulas

15/08/2022	4555618220	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Marca Registrada Apresentação Itens 8. Quais os males que este medicamento pode causar? Item 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais	VP	Cápsula dura de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 20, 30, 60 e 90 cápsulas
							Marca Registrada Apresentação Itens Cuidados de Conservação Dizeres Legais	VPS	
30/11/2021	4723658211	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2015	1084900159	MEDICAMENTO NOVO - Registro de forma farmacêutica nova no país	23/12/2019	Inclusão inicial de texto de bula no bulário eletrônico	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 20 e 30 cápsulas.