



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5176**

BUENOS AIRES, 15 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020025-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto LOPRESOR / TARTRATO DE METOPROLOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg, autorizado por el Certificado N° 35.447.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 446 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5176

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 282 a 393, e información para el paciente de fojas 344 a 373, desglosando de fojas 282 a 302 y 344 a 353, para la Especialidad Medicinal denominada LOPRESOR / TARTRATO DE METOPROLOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.447 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-20025-12-7

DISPOSICIÓN N° 5176

nc

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



5176

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

LOPRESOR®
TARTRATO DE METOPROLOL
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de LOPRESOR® contiene:

Tartrato de metoprolol100,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio 9,00 mg; celulosa micro-cristalina 177,00 mg;
estearato de magnesio 4,00 mg; carboximetil-almidón sódico 40,00 mg;
hidroxipropilmetil celulosa aprox. 4,70 mg; Cremophor RH 40 aprox. 0,20
mg; talco aprox. 4,20 mg; dióxido de titanio aprox. 0,90 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Beta-bloqueante cardio-selectivo. Código ATC: C07A B02

INDICACIONES

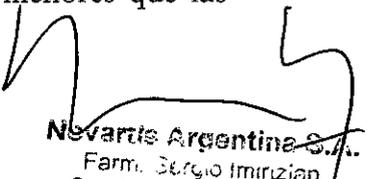
Taquiarritmias, incluyendo las arritmias supraventriculares y ventriculares.
Sospecha o confirmación de infarto de miocardio agudo, para la prevención secundaria posterior al infarto de miocardio.
Hipertensión: Como monoterapia o para empleo en combinación con otros antihipertensivos, como por ejemplo un diurético, un vasodilatador periférico o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).
Angina de pecho: Para la profilaxis a largo plazo. De ser necesario, para el alivio de los episodios agudos debe emplearse nitroglicerina.
Hipertiroidismo (como medicación complementaria).
Trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones.
Prevención de la migraña.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

Metoprolol es un beta-bloqueante cardioselectivo; bloquea los receptores beta₁ adrenérgicos (localizados sobre todo en el corazón) en dosis menores que las


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apcderado



necesarias para bloquear los receptores beta₂, principalmente localizados en los bronquios y en los vasos periféricos. No tiene efecto estabilizante de membrana ni actividad agonista parcial (simpaticomimética intrínseca).

Farmacodinamia

El efecto estimulante de las catecolaminas sobre el corazón es reducido o inhibido por metoprolol. Esto conduce a una reducción de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco.

Metoprolol reduce la presión sanguínea elevada en las posiciones de pie y acostada. Asimismo, reduce la elevación de la presión sanguínea que tiene lugar en respuesta al ejercicio. El tratamiento da por resultado un incremento inicial de la resistencia vascular periférica, la cual durante el tratamiento prolongado se normaliza o, en algunos casos, se reduce. Tal como sucede con todos los beta-bloqueantes, el mecanismo preciso del efecto antihipertensivo de metoprolol no se ha entendido por completo. Sin embargo, la reducción a largo plazo de la presión sanguínea que se observa con metoprolol parece ser paralela a la reducción gradual de la resistencia periférica total.

En los pacientes con angina de pecho, metoprolol reduce la frecuencia y la severidad de los episodios isquémicos e incrementa la capacidad de trabajo físico. Estos efectos benéficos pueden deberse a la demanda miocárdica de oxígeno disminuida, como resultado de la reducción de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica.

En los pacientes con taquicardia supraventricular, fibrilación auricular o extrasístoles ventriculares u otras arritmias ventriculares, metoprolol posee un efecto regulador sobre la frecuencia cardíaca. Su acción antiarrítmica se debe principalmente a la inhibición de la automaticidad de las células marcapasos y a la prolongación de la conducción aurículo - ventricular.

En los pacientes con sospecha o confirmación de infarto de miocardio metoprolol reduce la mortalidad. Este efecto puede atribuirse posiblemente a una disminución en la incidencia de las arritmias ventriculares severas, así como a la limitación del tamaño del infarto. Asimismo, se ha demostrado que metoprolol reduce la incidencia de reinfarto de miocardio no fatal.

Por medio de su efecto beta-bloqueante, metoprolol es adecuado para el tratamiento de los trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones, para la prevención de la migraña y para el tratamiento complementario del hipertiroidismo.

El tratamiento a largo plazo con metoprolol puede reducir la sensibilidad a la insulina. No obstante, metoprolol interfiere con la liberación de insulina y con el metabolismo de los hidratos de carbono menos que los beta-bloqueantes no selectivos.

En estudios de corto plazo se ha demostrado que metoprolol puede alterar el perfil de los lípidos en sangre. Puede causar un incremento de los triglicéridos y

ORIGINAL

5176



una disminución de los ácidos grasos libres; en algunos casos se ha observado una pequeña disminución de la fracción de lipoproteína de alta densidad, si bien en menor extensión que en el caso de los beta-bloqueantes no selectivos. En un estudio a largo plazo de una duración de varios años se han hallado reducidos los niveles de colesterol.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que es esencial alcanzar el 30% de la máxima actividad antagonista de los adrenoceptores β_1 para que se produzca un efecto farmacodinámico mínimo, el cual se observa con una concentración plasmática de metoprolol de 45 nmol/L aproximadamente.

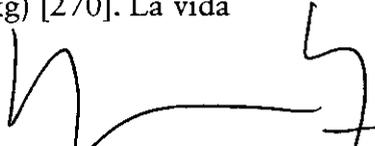
Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de un comprimido convencional, el metoprolol es absorbido por vía gastrointestinal de forma rápida y casi completa. La absorción se produce en la misma medida a lo largo de todo el tubo digestivo. Con los comprimidos de LOPRESOR®, la absorción es más lenta, pero la disponibilidad de metoprolol es similar cuando se la compara con la de los comprimidos convencionales de metoprolol. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran después de aproximadamente 1,5 a 2 horas con los comprimidos convencionales de metoprolol y después de aproximadamente 4 a 5 horas con los comprimidos de liberación sostenida. Las concentraciones plasmáticas de metoprolol aumentan aproximadamente en proporción con la dosis en el rango de dosis de 50 mg a 200 mg. Debido a la extensa metabolización hepática de primer paso, aproximadamente un 50% de una dosis oral única de metoprolol alcanza la circulación sistémica. La extensión de la eliminación pre-sistémica difiere entre los individuos, debido a diferencias genéticas en el metabolismo oxidativo. Aun cuando los perfiles plasmáticos exhiben una amplia variabilidad entre sujetos, son reproducibles en un mismo sujeto. Tras la administración repetida, el porcentaje de la dosis disponible a nivel sistémico es aproximadamente un 40% superior que a continuación de la administración de una dosis única (es decir, de aproximadamente un 70%). Esto puede deberse a la saturación parcial del metabolismo de primer paso o a una depuración reducida como resultado de un flujo sanguíneo hepático reducido. La ingestión junto con el alimento puede aumentar la disponibilidad sistémica de una dosis oral única en aproximadamente un 20% a 40%.

Distribución

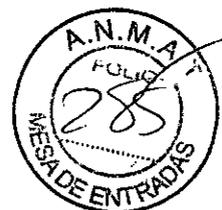
Metoprolol es masiva y rápidamente distribuido, habiéndose informado un volumen de distribución de 3,2 a 5,6 L/Kg. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (V_{ss}) es relativamente mayor en los metabolizadores rápidos (4,84 L/Kg) que en los metabolizadores lentos (2,83 l/kg) [270]. La vida


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apouerado



ORIGINAL

5176



media no es dependiente de la dosis y no cambia con la administración repetida. Aproximadamente un 10% de metoprolol en plasma se halla ligado a proteínas. Metoprolol atraviesa la placenta y se lo encuentra en la leche materna (ver "Embarazo y Lactancia"). En los pacientes con hipertensión, las concentraciones de metoprolol en líquido cefalorraquídeo son similares a las del plasma. Metoprolol no es un sustrato importante de la glicoproteína P, lo que indica que la variabilidad interindividual de su farmacocinética puede deberse principalmente al metabolismo dependiente de CYP2D6.

Biotransformación / Metabolismo

Metoprolol es extensamente metabolizado en el hígado por enzimas del sistema citocromo P450. Sus principales vías metabólicas son la α -hidroxilación, la O-desmetilación y la desaminación oxidativa. La α -hidroxilación de metoprolol es estereoselectiva. El metabolismo oxidativo de metoprolol se halla bajo control genético y la isoforma 2D6 polimórfica del citocromo P450 (CYP2D6) es la enzima crítica del proceso.

No obstante, el metabolismo de metoprolol dependiente del citocromo P450 2D6 prácticamente no afecta a la inocuidad o la tolerabilidad del fármaco. Ninguno de los metabolitos de metoprolol contribuye en grado significativo a su efecto beta-bloqueante.

Eliminación

La vida media de eliminación promedio de metoprolol es de 3 a 4 horas; en los metabolizadores lentos, la vida media puede ser de 7 a 9 horas. Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de metoprolol, la mediana de la depuración fue de 31 L/h en los metabolizadores lentos, 168 L/h en los metabolizadores rápidos y 367 L/h en los metabolizadores ultrarrápidos. La depuración renal de los estereoisómeros no muestra estereoselectividad en la excreción renal. Aproximadamente un 95% de la dosis puede ser recuperado por la orina. En la mayor parte de los sujetos (metabolizadores rápidos), menos del 5% de una dosis oral se excreta como droga inalterada. En los metabolizadores pobres, hasta un 30% de las dosis orales pueden excretarse en forma inalterada.

Proporcionalidad farmacocinética

Metoprolol muestra un metabolismo presistémico saturable que determina que el aumento de la exposición no sea proporcional al aumento de la dosis. Sin embargo, se espera que las formas de liberación prolongada presenten linealidad farmacocinética.

Efecto de los alimentos

Se observó que los alimentos incrementan la velocidad de absorción de metoprolol y que por ello se alcanza una concentración plasmática máxima

algo más alta en un plazo más corto. Sin embargo, los alimentos no influyen de manera significativa ni en la depuración ni en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$).

A fin de reducir las posibles variaciones intraindividuales del efecto, se recomienda tomar LOPRESOR® guardando siempre la misma relación temporal con las comidas: si el médico indica al paciente que tome LOPRESOR® antes de desayunar, o bien con el desayuno, el paciente deberá seguir tomándolo según esa misma pauta durante todo el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

La población geriátrica puede presentar concentraciones plasmáticas de metoprolol algo más elevadas porque se suman la reducción del metabolismo del fármaco observada en el anciano y la disminución del flujo sanguíneo hepático. Sin embargo, el aumento no es clínicamente significativo ni reviste importancia vinculado con el tratamiento. Metoprolol no se acumula con la administración repetida y no es preciso ajustar la dosis en la población de edad avanzada.

Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética de metoprolol no está afectada en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, cuando la depuración de creatinina es inferior a 5 ml/min existe la posibilidad de que uno de los metabolitos menos activos se acumule. Esta acumulación no ejercerá influencia sobre las propiedades beta-bloqueantes de metoprolol. En general, los pacientes con disfunción renal pueden tratarse con dosis normales.

Pacientes con disfunción hepática

Dado que el fármaco se elimina fundamentalmente por metabolismo hepático, la disfunción hepática puede afectar a la farmacocinética de metoprolol. En los pacientes que la padecen, la vida media de eliminación de metoprolol se prolonga notablemente en función de la gravedad de dicha disfunción (hasta 7,2 h).

Pacientes con enfermedades inflamatorias

La patología inflamatoria no tuvo efecto sobre la farmacocinética de metoprolol.

Pacientes con hipertiroidismo

El hipertiroidismo puede incrementar el clearance pre-sistémico de metoprolol.

Influencia de factores étnicos

El metabolismo oxidativo de metoprolol está sometido a control genético, con una importante contribución del gen polimórfico de la isoforma 2D6 (CYP2D6) del citocromo P450. Se observan notables diferencias étnicas en la

ORIGINAL
5726



prevalencia del fenotipo de metabolizadores lentos. Aproximadamente el 7% de las personas de raza blanca y menos del 1% de las orientales son metabolizadores lentos. Los metabolizadores lentos con hipoactividad de la forma CYP2D6 tienen concentraciones plasmáticas de metoprolol varias veces superiores a las de los metabolizadores rápidos con actividad normal de aquella.

Efecto del sexo

No hay datos de importancia indicativos de una posible diferencia en la eliminación entre la población masculina y la femenina, por lo que no es necesario formular recomendaciones posológicas para metoprolol en función del género.

Ensayos clínicos

No se han llevado a cabo más ensayos clínicos.

Datos sobre toxicidad pre-clínica

Toxicidad en la reproducción

Los estudios de toxicidad en el sistema reproductor de ratones, ratas y conejos no indican que el tartrato de metoprolol tenga poder teratogéno. Se observaron embriotoxicidad, fetotoxicidad o ambas en ratas y conejos a partir de dosis de 50 mg/Kg en ratas y de 25 mg/Kg en conejos, como demostraron el aumento de las pérdidas preimplantatorias, la reducción del número de fetos viables por coneja o la disminución de la supervivencia neonatal. Las dosis altas se asociaban a cierta toxicidad materna y a un retraso del desarrollo prenatal de las crías que se reflejaba en un peso al nacer mínimamente inferior. Tartrato de metoprolol se ha asociado a efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis a partir de dosis orales de 3,5 mg/Kg en ratas, aunque en otros estudios no se ha observado ningún efecto del tartrato de metoprolol sobre la función reproductora de ratas macho.

Mutagenia

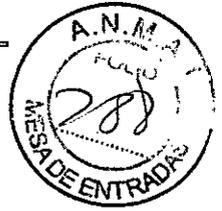
No se han observado efectos mutágenos ni genotóxicos del tartrato de metoprolol en la prueba del sistema celular bacteriano (prueba de Ames), como tampoco en pruebas *in vivo* con células somáticas de mamífero o células germinales de ratones machos.

Carcinogenia

El tartrato de metoprolol no resultó carcinógeno en ratones y ratas tras la administración oral de hasta 800 mg/Kg en un período de entre 21 y 24 meses.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria general

La posología debe adaptarse a las necesidades de cada paciente. Pueden tomarse como guía las siguientes recomendaciones posológicas:

Taquiarritmia

Comprimidos recubiertos: la dosis diaria es entre 100 a 150 mg, administrados en 2 ó 3 dosis divididas; de ser necesario, la dosis diaria puede ser incrementada a 300 mg.

Infarto de miocardio

La dosis recomendada puede ser reducida de acuerdo con el estado hemodinámico del paciente.

Tratamiento de mantenimiento:

La dosis de mantenimiento por vía oral es de 200 mg por día, administrados en 2 dosis divididas. El tratamiento debe continuar durante por lo menos 3 meses.

Hipertensión

La dosis oral diaria es entre 100 a 200 mg, bien como dosis única por la mañana o como 2 dosis divididas (mañana y noche). Si es necesario puede prescribirse además otro antihipertensivo (ver "Indicaciones").

Angina de pecho

La dosis oral diaria es entre 100 a 200 mg, en 2 dosis divididas; de ser necesario, la dosis diaria puede ser incrementada hasta 400 mg.

Hipertiroidismo

La dosis oral diaria es entre 150 a 200 mg (puede aumentarse hasta 400 mg), en 3 ó 4 dosis divididas.

Trastornos funcionales cardíacos con palpitaciones

La dosis oral diaria es 100 mg, como dosis única por la mañana; si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada a 200 mg, administrados en 2 dosis divididas (por la mañana y por la noche).

Prevención de la migraña (jaqueca)

La dosis oral diaria es de 100 mg en una sola dosis por la mañana; en caso necesario, se puede incrementar la dosis diaria a 200 mg, repartidos en 2 tomas (mañana y noche).

ORIGINAL

5176



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios pediátricos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de LOPRESOR® en los pacientes pediátricos.

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis de LOPRESOR® en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Es probable que las concentraciones en sangre de LOPRESOR® aumenten considerablemente en los pacientes con disfunción hepática. Por consiguiente, se debe empezar administrando LOPRESOR® en dosis bajas e ir aumentando gradualmente la dosis con cautela en función de la respuesta clínica.

Pacientes geriátricos (> 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de LOPRESOR® en los pacientes geriátricos, pero deben administrarse con precaución porque es más probable que se produzcan reacciones adversas.

Modo de administración

Para el tratamiento por vía oral, los comprimidos deben ingerirse sin masticarlos y con un vaso de agua.

LOPRESOR® debe tomarse guardando siempre la misma relación temporal con las comidas. Si el médico indica al paciente que tome LOPRESOR® antes de desayunar, o bien con el desayuno, el paciente deberá seguir la pauta indicada durante todo el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a metoprolol y a derivados relacionados con éste o a cualquiera de los excipientes; hipersensibilidad a otros beta-bloqueantes (entre los beta-bloqueantes puede existir sensibilidad cruzada).
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Bradicardia sinusal clínicamente relevante (frecuencia cardíaca de menos de 45 a 50 latidos/min).
- Enfermedad del nódulo sinusal.
- Trastornos severos de la circulación arterial periférica.
- Shock cardiogénico.
- Feocromocitoma no tratado (ver "PRECAUCIONES").
- Hipotensión.
- Asma bronquial severa o historia de broncoespasmo severo.

Pacientes con infarto de miocardio que presentan una frecuencia cardíaca de menos de 45 a 50 latidos/min, un intervalo P-R de más de 0,24 seg., una presión sanguínea sistólica de menos de 100 mm Hg y/o insuficiencia cardíaca severa.

ADVERTENCIAS

Reacciones adversas (o conjuntos de reacciones)

Aparato cardiovascular

Los beta-bloqueantes, incluyendo LOPRESOR®, no deben ser utilizados en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ver "CONTRAINDICACIONES"). Este cuadro debe ser estabilizado previamente.

Debido a su efecto negativo sobre la conducción aurículo-ventricular, los beta-bloqueantes incluyendo LOPRESOR®, deben ser administrados a los pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de primer grado con especial precaución (ver "CONTRAINDICACIONES").

En caso de que los pacientes desarrollen una bradicardia en progresivo aumento (frecuencia cardíaca de menos de 50 a 55 latidos / min), la dosis debe ser gradualmente reducida o el tratamiento debe ser gradualmente retirado (ver "CONTRAINDICACIONES").

Infarto de miocardio

En los pacientes con infarto de miocardio, si se produce una hipotensión importante, es preciso suspender el tratamiento con LOPRESOR® y evaluar detenidamente la situación hemodinámica y la magnitud de la isquemia miocárdica. Puede ser necesaria una vigilancia hemodinámica intensiva y deben instaurarse las medidas terapéuticas pertinentes. Si la hipotensión se acompaña de una bradicardia importante o de un bloqueo auriculoventricular, el tratamiento irá dirigido a corregir estos trastornos.

Angiopatías periféricas

LOPRESOR® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con trastornos de la circulación arterial periférica (como por ejemplo enfermedad o fenómeno de Raynaud, claudicación intermitente), dado que el tratamiento con beta-bloqueantes puede agravar dichos cuadros (ver "CONTRAINDICACIONES").

Angina de Prinzmetal

Los beta-bloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los ataques anginosos en los pacientes con angina de Prinzmetal (angina de pecho variante). En estos pacientes pueden emplearse los bloqueantes relativamente selectivos de



los receptores beta₁, tales como LOPRESOR®, siempre que se haga con extrema precaución.

PRECAUCIONES

Reacciones adversas (o conjuntos de reacciones)

Enfermedades broncoespásticas

En general, los pacientes con enfermedades broncoespasmódicas no deben recibir beta-bloqueantes, incluyendo LOPRESOR®. No obstante, debido a su cardioselectividad relativa LOPRESOR® puede ser administrado con precaución por vía oral a pacientes con enfermedades broncoespasmódicas leves o moderadas que no responden a otros tratamientos adecuados o no pueden tolerarlos. Puesto que la selectividad beta₁ no es absoluta, debe administrarse conjuntamente un beta₂-agonista, utilizándose la menor dosis posible de LOPRESOR®.

Pacientes diabéticos

LOPRESOR® debe usarse con cautela en los pacientes con diabetes mellitus, en particular en aquellos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales (ver "Interacciones"). Los pacientes diabéticos deben ser advertidos acerca de que los beta-bloqueantes, incluyendo LOPRESOR®, pueden enmascarar la taquicardia que se instala durante la hipoglucemia; en cambio, otras manifestaciones de la hipoglucemia, tales como mareos y sudoración, pueden no ser suprimidas en grado significativo; la sudoración puede incluso aumentar.

Feocromocitoma

En pacientes en quienes se sospecha o se ha establecido un feocromocitoma, LOPRESOR® debe ser siempre administrado en combinación con un alfa-bloqueante y solo después de haber empezado a administrar este (ver "CONTRAINDICACIONES").

Anestesia y cirugía

No debe suspenderse sistemáticamente un tratamiento prolongado con un betabloqueante antes de una intervención de cirugía mayor. La disminución de la capacidad del corazón para responder por reflejo al estímulo adrenérgico, puede aumentar los riesgos de la anestesia general y el procedimiento quirúrgico. Si un paciente que está siendo tratado con LOPRESOR® requiere anestesia general, el anestesista debe ser informado de que el paciente se halla recibiendo un beta-bloqueante. Debe utilizarse un agente anestésico con un efecto cardiodepresor tan reducido como sea posible (ver "Interacciones"). Si se considera que es necesario retirar el tratamiento con el beta-bloqueante,

incluyendo LOPRESOR®, antes de la cirugía, el retiro debe ser gradual y debe haberse completado aproximadamente 48 horas antes de la anestesia general.

Retiro brusco del tratamiento

El tratamiento con LOPRESOR® no debe interrumpirse en forma repentina, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica. Con el fin de prevenir la exacerbación de una angina de pecho, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de 1 a 3 semanas y, de ser necesario, debe iniciarse al mismo tiempo un tratamiento de reemplazo.

Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas precipitadas por otros fármacos pueden ser particularmente severas en los pacientes que reciben beta-bloqueantes, y pueden ser resistentes a dosis normales de adrenalina. Toda vez que sea posible, los beta-bloqueantes, incluyendo LOPRESOR®, deben evitarse en los pacientes con riesgo aumentado de anafilaxia.

Tirotoxicosis

Los beta-bloqueantes pueden enmascarar algunos de los signos clínicos de la tirotoxicosis. Por ende, cuando se administra LOPRESOR® a pacientes que presentan tirotoxicosis o a aquellos de quienes se sospecha que podrían desarrollarla, deben monitorearse estrechamente las funciones tanto tiroidea como cardíaca.

Síndrome oculomucocutáneo

El síndrome oculomucocutáneo completo, tal como se lo describió con practolol, no ha sido informado al emplear LOPRESOR®. Sin embargo, se ha observado parte de este síndrome (sequedad ocular, aislada u ocasionalmente asociada a erupción cutánea). En la mayor parte de los casos, los síntomas cedieron al retirarse el tratamiento con LOPRESOR®. Los pacientes deben ser cuidadosamente observados en búsqueda de potenciales efectos oculares. En caso de ocurrir dichos efectos debe considerarse la interrupción de la administración de LOPRESOR®.

Interacciones

A los pacientes que estén recibiendo LOPRESOR® no se les deben administrar antagonistas del calcio de la clase del verapamilo (fenilalquilamina) por vía intravenosa porque existe riesgo de paro cardíaco (ver "*INTERACCIONES*").

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Metoprolol es metabolizado considerablemente en el primer paso por el hígado y se elimina básicamente por vía hepática (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES"). Por consiguiente, la disfunción hepática puede incrementar la biodisponibilidad sistémica del metoprolol y reducir su depuración total, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas más elevadas.

Pacientes geriátricos

Se debe tratar con precaución a los pacientes ancianos. Un descenso excesivo de la tensión arterial o la frecuencia del pulso puede reducir el aporte sanguíneo a órganos vitales hasta niveles demasiado bajos.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

Durante el tratamiento con LOPRESOR® pueden aparecer mareos, fatiga o disfunción visual (ver "REACCIONES ADVERSAS"), por lo que puede afectar en forma adversa la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

INTERACCIONES

Interacciones observadas por las que no se recomienda la coadministración

Antagonistas del calcio (por vía intravenosa)

Los bloqueantes de los canales de calcio tales como el verapamilo y el diltiazem pueden potenciar los efectos depresores de los beta-bloqueantes sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la conducción aurículo-ventricular. Los bloqueantes de los canales de calcio del tipo del verapamilo (fenilalquilamina) no deben administrarse por vía intravenosa a pacientes que reciben LOPRESOR®, debido a que en tal situación existe riesgo de paro cardíaco (ver "PRECAUCIONES").

Interacciones que deben ser consideradas

Interacciones que tienen efectos sobre el metoprolol

Otros antihipertensores

Los efectos de LOPRESOR® y de otras drogas antihipertensivas sobre la presión sanguínea son usualmente aditivos. Los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con drogas que producen depleción de catecolaminas,

otros beta-bloqueantes (incluso en forma de colirio, p. ej., el timolol) o inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) deben ser cuidadosamente controlados. Además, teóricamente, puede aparecer una hipertensión arterial, posiblemente importante, hasta 14 días después de interrumpir la coadministración de un inhibidor de la MAO irreversible.

Antagonistas del calcio (por vía oral)

La coadministración de un antagonista de los receptores β adrenérgicos y un antagonista del calcio puede causar una reducción adicional de la contractilidad cardíaca debido a los efectos cronótrópos e inótrópos negativos. Los pacientes que reciben un bloqueante de los canales de calcio del tipo del verapamilo en combinación con LOPRESOR® deben ser estrechamente controlados.

Drogas antiarrítmicas

Los betabloqueantes pueden potenciar el efecto inótrópo negativo de los antiarrítmicos y su efecto sobre el tiempo de conducción auricular. En particular, la coadministración de amiodarona a pacientes con disfunción del nódulo sinusal puede causar efectos electrofisiológicos aditivos tales como bradicardia, paro sinusal y bloqueo auriculoventricular. [270]

Los antiarrítmicos como la quinidina, la tocainida, la procainamida, la ajmalina, la amiodarona, la flecainida y la disopiramida, pueden potenciar los efectos de Lopresor sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

Nitroglicerina

La nitroglicerina puede aumentar el efecto hipotensor de LOPRESOR®.

Anestésicos generales

Ciertos anestésicos inhalatorios pueden incrementar el efecto cardiodepresor de los beta-bloqueantes (ver "ADVERTENCIAS").

Inhibidores de la CYP2D6

Los inhibidores potentes de esta enzima pueden aumentar la concentración plasmática de metoprolol. La inhibición pronunciada de la CYP2D6 puede resultar en un cambio de fenotipo a metabolizador lento (fenocopia, ver "PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS"). Por lo tanto, se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de la CYP2D6 con el metoprolol. Entre los inhibidores potentes de la CYP2D6 que revisten importancia clínica figuran antidepressivos tales como la fluvoxamina, la fluoxetina, la paroxetina, la sertralina, el bupropión, la clomipramina o la desipramina,; antipsicóticos,



como la clorpromazina, la flufenazina, el haloperidol o la tioridazina; antiarrítmicos, como la quinidina o la propafenona; antirretrovirales, como el ritonavir; antihistamínicos, como la difenhidramina; antipalúdicos, como la hidroxiclороquina o la quinina; antifúngicos, como la terbinafina.

Hidralazina

La coadministración de hidralazina puede inhibir el metabolismo presistémico del metoprolol y, en consecuencia, elevar las concentraciones de este.

Glucósidos digitálicos

El uso simultáneo de glucósidos digitálicos puede conducir a una bradicardia excesiva y/o al aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular. Se recomienda vigilar la frecuencia cardíaca y el intervalo PR.

Simpaticomiméticos

La administración simultánea de simpaticomiméticos como la epinefrina, la norepinefrina, la isoprenalina, la efedrina, la fenilefrina, la fenilpropanolamina o derivados xantínicos (incluidos los antitusivos, gotas nasales y colirios) y de un betabloqueante puede potenciar la respuesta vasopresora y causar hipertensión arterial debido a la mutua inhibición de los efectos terapéuticos. Sin embargo, esto es menos probable en el caso de dosis terapéuticas de drogas β_1 -selectivas que en el de los β -bloqueantes no selectivos.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas

La administración concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas, como los inhibidores de la COX-2, puede reducir el efecto antihipertensivo del metoprolol, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas y la retención hidrosalina que causan los antiinflamatorios no esteroides. [270]

Inductores de las enzimas hepáticas

Las drogas inductoras de las enzimas hepáticas pueden afectar las concentraciones plasmáticas de metoprolol. Así por ejemplo, la concentración plasmática de metoprolol es reducida por la rifampicina.



Interacciones con efectos sobre otros fármacos

Antiadrenérgicos

Los betabloqueantes pueden potenciar el efecto antihipertensivo de los alfabloqueantes como la guanetidina, la betanidina, la reserpina, la α -metildopa o la clonidina. Y pueden potenciar, asimismo, el efecto de hipotensión postural de la primera dosis de prazosina, probablemente porque impiden la taquicardia refleja. A la inversa, los betabloqueantes pueden también potenciar la respuesta hipertensora a la retirada de la clonidina en los pacientes que reciben simultáneamente esta y un betabloqueante. Si un paciente es tratado simultáneamente con clonidina y LOPRESOR® y ha de interrumpirse el tratamiento con clonidina, debe interrumpirse primero el tratamiento con LOPRESOR® por varios días antes del retiro de la clonidina.

Antidiabéticos e insulina

Los betabloqueantes pueden alterar la respuesta hemodinámica habitual a la hipoglucemia y producir un aumento de la tensión arterial asociado con bradicardia grave. En los pacientes diabéticos que utilizan insulina, el tratamiento con beta-bloqueantes puede asociarse con aumento o prolongación de la hipoglucemia. Los beta-bloqueantes pueden antagonizar asimismo los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas. El riesgo de cada efecto es menor con una droga beta₁-selectiva tal como LOPRESOR® que con un beta-bloqueante no selectivo. Sin embargo, los pacientes diabéticos que reciben LOPRESOR® deben ser controlados a fin de asegurar que se mantiene el control de la diabetes (ver "PRECAUCIONES").

Lidocaína (xylocaína)

El metoprolol puede reducir el clearance de la lidocaína, dando lugar al incremento de los efectos de la lidocaína.

Prazosín

La hipotensión postural aguda que puede seguir a la primera dosis de prazosín puede verse incrementada en los pacientes que ya reciben un betabloqueante, incluidos LOPRESOR®.

Alcaloides del cornezuelo del centeno

Su coadministración con un betabloqueante puede potenciar el efecto vasoconstrictor de los alcaloides del cornezuelo.

Dipiridamol

En general, se debe suspender la administración de betabloqueantes antes de la prueba de provocación con dipiridamol y vigilar estrechamente la frecuencia cardíaca tras la inyección con dipiridamol.

Alcohol

El metoprolol puede modificar los parámetros farmacocinéticos del alcohol.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Cuando se confirme un embarazo, la mujer deberá informar de inmediato al médico.

Embarazo

Los datos sobre el uso del metoprolol en la embarazada son escasos. La experiencia con metoprolol durante el primer trimestre del embarazo es limitada, pero no se han informado malformaciones fetales atribuibles al metoprolol. No obstante, los beta-bloqueantes pueden reducir la perfusión placentaria. Respecto a la toxicidad en la función reproductora, el escaso número de estudios en animales no indica que haya efectos nocivos directos ni indirectos (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Se desconoce si hay riesgo para el feto o la madre.

LOPRESOR® solo debe administrarse a la embarazada si es claramente necesario.

En caso de administrar LOPRESOR® durante el embarazo, debe emplearse la mínima dosis posible; y considerar la suspensión del tratamiento al menos 2 a 3 días antes del parto, a fin de evitar la contractilidad uterina aumentada y los efectos del bloqueo beta sobre el niño recién nacido (por ejemplo, bradicardia, hipoglucemia).

Lactancia

Pequeñas cantidades de metoprolol son secretadas a la leche materna: en dosis terapéuticas, un lactante que consumiese 1 litro de leche materna por día recibiría una dosis de menos de 1 mg de metoprolol. No obstante, los lactantes alimentados a pecho deben ser estrechamente observados en búsqueda de signos de bloqueo beta.



Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Lopresor sobre la fecundidad en el ser humano.

En ratas machos, el tartrato de metoprolol mostró efectos sobre la espermatogénesis con dosis terapéuticas, pero dosis muy superiores no afectaron a las tasas de concepción en estudios de fertilidad en animales (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuente* ($\geq 1/10$); *frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuente* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *rara* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *muy rara* ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 - Reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> <i>Raros</i>	Mareos, cefalea. Disminución del nivel de conciencia, somnolencia, insomnio, parestesias.
Trastornos cardíacos <i>Frecuente</i> <i>Raras</i> <i>Muy raras</i>	Bradicardia. Insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, palpitaciones. Alteraciones de la conducción cardíaca, dolor torácico (precordial).
Trastornos vasculares <i>Frecuente</i> <i>Raros</i> <i>Muy rara</i>	Hipotensión ortostática (ocasionalmente síncope). Edema, fenómeno de Raynaud. Gangrena ² .



Trastornos psiquiátricos <i>Raros</i> <i>Muy raros</i>	Depresión, pesadillas. Trastorno de la personalidad, alucinaciones.
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes</i> <i>Raros</i> <i>Muy raros</i>	Náuseas y vómitos, dolor abdominal. Diarrea o constipación. Boca seca, fibrosis retroperitoneal ⁴ .
Trastornos hepatobiliares <i>Muy raros</i>	Hepatitis.
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos <i>Raros</i> <i>Muy raros</i>	Erupción cutánea (en forma de urticaria, lesiones cutáneas psoriasiformes y distróficas). Reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, alopecia, empeoramiento de la psoriasis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuente</i> <i>Raros</i> <i>Muy rara</i>	Disnea de esfuerzo. Broncoespasmo ³ . Rinitis.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios <i>Muy raros</i>	Disfunción eréctil, trastornos de la libido, enfermedad de Peyronie ⁴ .
Trastornos oculares <i>Muy raros</i>	Trastornos de la visión (p. ej: visión borrosa), ojos secos, irritación ocular.
Trastornos del oído y el laberinto <i>Muy raros</i>	Acúfenos, trastornos de audición ¹ (hipoacusia o sordera).
Trastornos del sistema circulatorio y linfático <i>Muy rara</i>	Trombocitopenia.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo <i>Raros</i>	Calambres musculares.

<i>Muy raros</i>	Artritis.
Alteraciones Generales y en el sitio de administración: <i>Frecuente</i>	Fatiga.
Pruebas complementarias <i>Muy raras</i>	Incremento del peso corporal, test anormales de la función hepática.

¹ En dosis superiores a las recomendadas.

² En pacientes que ya padecían angiopatías periféricas graves.

³ Puede ocurrir en pacientes sin antecedentes de neumopatía obstructiva.

⁴ No se ha confirmado la relación con LOPRESOR®.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (*frecuencia desconocida*)

En la farmacovigilancia de LOPRESOR® se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que se clasifica como "*desconocida*". Las reacciones adversas se agrupan de acuerdo con la clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (*frecuencia desconocida*)

Trastornos del sistema nervioso

Estado confusional.

Exploraciones complementarias

Aumento de la concentración en sangre de triglicéridos, disminución de la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Una sobredosis de LOPRESOR® puede conducir a hipotensión severa, bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco, broncoespasmo, alteración de la conciencia (o incluso coma), convulsiones, náuseas, vómitos y cianosis y muerte.

La ingestión simultánea de alcohol, antihipertensivos, quinidina o barbitúricos agrava los signos y síntomas.

Las primeras manifestaciones de sobredosis aparecen 20 minutos a 2 horas después de la ingestión de LOPRESOR®. Los efectos de una sobredosis masiva pueden persistir durante varios días, pese a la disminución de las concentraciones plasmáticas.

Tratamiento

Los pacientes deben ser internados y en general manejados en cuidados intensivos, con monitoreo continuo de la función cardíaca, gases en sangre y bioquímica sanguínea. De ser apropiado, deben instituirse medidas de sostén de urgencia, tales como ventilación artificial o colocación de un marcapasos cardíaco. Aun los pacientes que han recibido una sobredosis pequeña y se encuentran aparentemente bien deben ser estrechamente observados en búsqueda de signos de intoxicación durante por lo menos 4 horas.

En el caso de una sobredosis oral amenazante para la vida se emplearán la inducción del vómito o el lavado gástrico (en el término de las 4 horas siguientes a la ingestión de LOPRESOR®) y/o carbón activado, con el objeto de eliminar la droga del tracto gastrointestinal. Es improbable que la hemodiálisis contribuya de manera útil a la eliminación del metoprolol.

Otras manifestaciones clínicas de sobredosis deben ser objeto de un tratamiento sintomático basado en métodos apropiados de cuidados intensivos. [268]

A continuación de una sobredosis puede tener lugar el fenómeno de abstinencia de beta-bloqueantes.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*



Fecha de vencimiento

LOPRESOR® no deben ser utilizado después de la fecha de vencimiento que se presenta en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20 y 30 Comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 Comprimidos recubiertos.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener en el envase original para proteger de la humedad y no guardar a más de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

LOPRESOR®: Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. 35.447

Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 – Villa de Mayo – Prov. de Buenos Aires.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC), Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

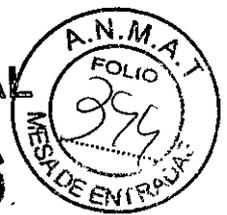
CDS: 10/11/2011.-

6

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

5176



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LOPRESOR®
TARTRATO DE METOPROLOL
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Antes de tomar este medicamento , por favor lea todas estas instrucciones cuidadosamente.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si usted tiene más interrogantes, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades. Si alguno de los efectos secundarios le afecta gravemente , o si nota cualquier efecto secundario que no figura en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO de LOPRESOR®

Cada comprimido recubierto de LOPRESOR® contiene:

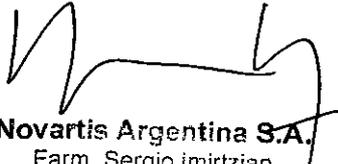
Cada comprimido recubierto de LOPRESOR® contiene:

Tartrato de metoprolol100,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio 9,00 mg; celulosa micro-cristalina 177,00 mg; estearato de magnesio 4,00 mg; carboximetil-almidón sódico 40,00 mg; hidroxipropilmetil celulosa aprox. 4,70 mg; Cremophor RH 40 aprox. 0,20 mg; talco aprox. 4,20 mg; dióxido de titanio aprox. 0,90 mg.

En este prospecto:

1. Qué es LOPRESOR® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar LOPRESOR®
3. Cómo tomar LOPRESOR®
4. Efectos secundarios posibles


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

9



¿QUÉ SON EL LOPRESOR® Y EL LOPRESOR® Y PARA QUE SE USAN?

El principio activo de LOPRESOR® es el tartrato de metoprolol.

LOPRESOR® se utilizan para el tratamiento de diversas afecciones, a saber para:

- el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión).
- el tratamiento de la angina de pecho (un dolor de pecho que se manifiesta tras el esfuerzo físico y que calma con el reposo o con vasodilatadores coronarios).
- corregir los latidos irregulares del corazón, de modo que el corazón siga latiendo con un ritmo regular.
- proteger al corazón tras un infarto de miocardio.
- tratar la actividad excesiva de la glándula tiroides como tratamiento complementario.
- prevenir la migraña o la cefalea (dolor de cabeza).
- el tratamiento de las palpitaciones debido a la tensión nerviosa o a la ansiedad.

¿CÓMO FUNCIONA LOPRESOR®?

LOPRESOR® pertenecen a una clase de medicamentos conocidos con el nombre de beta-bloqueantes. Reducen la presión sanguínea, dilatando los vasos sanguíneos.

SUPERVISIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO CON LOPRESOR®

- Si usted padece trastornos cardíacos, su médico debe realizarle análisis de sangre y controlar su función cardíaca.
- Si usted presenta elevado nivel de azúcar en sangre (diabetes), su médico debe regularmente chequear su nivel de azúcar en la sangre.
- Si usted padece de hiperactividad de la glándula tiroides, su médico debe controlar regularmente las funciones de su tiroides y corazón.
- Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, su médico debe realizar análisis de sangre y controlar el funcionamiento del corazón.

Si tiene alguna duda sobre el modo de acción de LOPRESOR® o sobre el motivo de la prescripción de cualquiera de estos medicamentos, consulte a su médico.

ORIGINAL

5176



ANTES DE QUE USTED USE LOPRESOR®

Sólo un médico puede prescribir LOPRESOR® o LOPRESOR®. Siga escrupulosamente todas las indicaciones del médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

NO TOME LOPRESOR®

- si usted es alérgico (hipersensible) al metoprolol, a cualesquiera de los otros componentes de LOPRESOR® o a otro beta-bloqueante
- si usted presenta:
 - falta de aire, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas, signos de trastornos cardíacos.
 - latidos cardíacos irregulares.
 - un ritmo cardíaco muy lento.
 - dolor de pecho repentino y opresivo, signos de ataque cardíaco.
 - una muy pobre circulación sanguínea en sus piernas (por ejemplo, manos o pies muy fríos y pálidos, o dolor en los músculos de las piernas al caminar).
 - presión sanguínea baja inusual.
 - tumor de médula de las glándulas suprarrenales (feocromocitoma) no tratado.
 - asma o antecedentes de dificultad respiratoria con sibilancias o tos.
 - Si usted sufre una severa caída de la presión arterial, mareos, latido rápido del corazón, respiración rápida y poco profunda, piel fría y húmeda, signos de una enfermedad del corazón denominada shock cardiogénico.

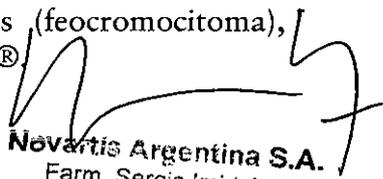
En cualquiera de estos casos, acuda al médico y no tome LOPRESOR®.

Solicite consejo a su médico si usted piensa que puede ser alérgico.

TENGA ESPECIAL CUIDADO CON LOPRESOR®

- Si Ud. presenta:
 - trastornos cardíacos.
 - elevado nivel de azúcar en sangre (diabetes).
 - alguna enfermedad hepática.
 - o tiene riesgo de reacciones alérgicas severas.
 - dolor en el pecho durante el reposo.
 - una pobre circulación sanguínea en las extremidades (por ejemplo, manos o pies muy fríos o pálidos, o dolor en los músculos de las piernas al caminar).
 - tumor de médula de las glándulas suprarrenales (feocromocitoma), necesita un tratamiento adicional para LOPRESOR®.

3


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



- glándula tiroides es hiperactiva Si durante el tratamiento con LOPRESOR® usted se somete a una operación donde se utiliza un anestésico
- Si usted padece:
 - enfermedades respiratorias como asma, síndrome oculomucocutáneo, cuyos síntomas incluyen conjuntivitis, erupción en la piel e infección del oído severas.

En cualquiera de estos casos, avise al médico antes de tomar LOPRESOR® o LOPRESOR®.

- Si nota sangrado espontáneo o hematomas durante el tratamiento con LOPRESOR®.
- Si usted nota su ritmo cardíaco muy lento durante el tratamiento con LOPRESOR®.
- Si usted nota la piel y los ojos con coloración amarilla, náuseas, pérdida del apetito, orina oscura durante el tratamiento con LOPRESOR®.
- Si usted experimenta latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con LOPRESOR®.
- Si usted experimenta falta de aire, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas durante el tratamiento con LOPRESOR®.
- Si usted experimenta alucinaciones durante el tratamiento con LOPRESOR®.

Si tiene cualquiera de estos síntomas, avise a su médico inmediatamente.

ADMINISTRACIÓN DE OTROS MEDICAMENTOS

Avise al médico o farmacéutico si toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los medicamentos de venta sin receta y las hierbas medicinales. Algunos medicamentos pueden interactuar con LOPRESOR®, por ejemplo:

- ciertos medicamentos usados para tratar la presión sanguínea elevada (por ejemplo, prazosina, clonidina, verapamilo, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), diltiazem, hidralazina)
- ciertos medicamentos usados para tratar el dolor de pecho (angina de pecho; por ejemplo, nitroglicerina).
- ciertos medicamentos usados para tratar los latidos irregulares del corazón (por ejemplo, amiodarona, propafenona, quinidina, disopiramida, tocainida, procainamida, ajamlina, amiodarona, flecainida, glucósidos de la digital, como la digoxina, lidocaína).

ORIGINAL



5176

- anestésicos medicinales utilizados en operaciones quirúrgicas.
- la epinefrina (adrenalina) o sustancias similares, presentes en algunas gotas nasales y colirios y en algunos medicamentos para la tos o para el resfriado común.
- la insulina, o los medicamentos utilizados para tratar el alto nivel de azúcar en sangre (diabetes). ;
- algunos medicamentos utilizados contra el dolor o la inflamación (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como los inhibidores de la COX-2).
-
- ciertos antibióticos (por ejemplo, la rifampicina).
- algunos antirretrovirales (por ejemplo, el ritonavir).
- ciertos antihistamínicos utilizados para tratar la fiebre del heno (por ejemplo, la difenhidramina).
- ciertos medicamentos utilizados para tratar el paludismo o la malaria (por ejemplo, la hidroxiclороquina o la quinidina).
- algunos antipsicóticos (por ejemplo, la tioridazina, la clorpromazina, la flufenazina, el haloperidol).
- ciertos antidepresivos (por ejemplo, la fluoxetina, la paroxetina, la fluvoxamina, la sertralina, la clomipramina, la desipramina o el bupropión).
- algunos antifúngicos (por ejemplo, la terbinafina).
- alcaloides del cornezuelo del centeno, una clase de medicamentos utilizados en la prevención y tratamiento de las migrañas.
- dipiridamol, un medicamento utilizado para reducir el riesgo de coágulos sanguíneos.

ADMINISTRACIÓN DE LOPRESOR® CON LAS COMIDAS Y BEBIDAS

LOPRESOR® deben ingerirse sin masticarlos y con un vaso con agua.

LOPRESOR®: Usted puede tomar LOPRESOR® con o son alimentos.

PERSONAS DE EDAD AVANZADA (MAYORES DE 65 AÑOS DE EDAD)

LOPRESOR® puede administrarse a personas de más de 65 años de edad. Si usted tiene más de 65 años de edad recibirá la misma dosis que otros adultos a menos que su médico reduzca la dosis.

NIÑOS Y ADOLESCENTES

No se aconseja la administración de estos medicamentos a los niños.

MUJERES EMBARAZADAS Y LACTANCIA

Ponga en conocimiento del médico si está embarazada .

LOPRESOR® no deben utilizarse durante la gestación, salvo en caso estrictamente necesario. El médico le dirá cuáles son los posibles riesgos de tomar LOPRESOR® durante el embarazo.

Informe al médico si está dando el pecho. LOPRESOR® deben tomarse con precaución durante la lactancia.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Ponga en conocimiento a su médico si tiene intención de quedar embarazada.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y USO DE MAQUINARIAS

Usted puede experimentar mareos, cansancio o visión borrosa durante el tratamiento con LOPRESOR®, no conduzca vehículos, no utilice maquinaria ni realice otras tareas que requieran su completa atención. Beber alcohol puede aumentar el cansancio.

CÓMO TOMAR LOPRESOR® y LOPRESOR®

Siga exactamente las indicaciones que le ha dado el médico y no tome más de lo que le han prescrito.

QUÉ CANTIDAD de LOPRESOR® TOMAR

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de LOPRESOR® tomar.

Por lo general, la dosis diaria será de 100 ó 200 mg.

LOPRESOR® debe utilizarse una vez al día por la mañana.

En el caso de que LOPRESOR® se utilice para el tratamiento de la actividad excesiva de la glándula tiroides, la dosis será generalmente de 150 o 200 mg diarios, que se administrarán repartidos en tres o cuatro tomas.

Dependiendo de cómo Ud responda al tratamiento su médico puede sugerir aumentar o disminuir la dosis.

CUANDO Y COMO LOPRESOR®

Los comprimidos recubiertos de LOPRESOR® deben ser deglutidos enteros sin masticar, con un vaso de agua .

Tomar su comprimido a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomarlos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LOPRESOR®

Continúe tomando LOPRESOR® como su médico le ha dicho.

No altere la dosis ni interrumpa el tratamiento sin hablar con su médico. Si usted deja de tomar LOPRESOR® en forma repentina, su cuadro puede



empeorar. Su médico reducirá la dosis en forma gradual, antes de interrumpir el tratamiento por completo.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo tomar LOPRESOR® , consulte con su médico o su farmacéutico.

SI SE OLVIDO DE UNA DOSIS DE LOPRESOR®

Si usted olvida tomar una dosis de LOPRESOR®, tome la dosis perdida tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si ya casi es el tiempo de la dosis siguiente, descarte la dosis perdida y tome la medicación como habitualmente lo hace. No ingiera una dosis doble.

SI TOMA MAS COMPRIMIDOS DE LOPRESOR®

Si usted ingiere accidentalmente más comprimidos recubiertos que los prescritos por su médico, tome contacto de inmediato con su médico. Puede requerir atención médica.

Algunos de los efectos de una sobredosis de LOPRESOR® son: latidos cardíacos anormalmente bajos o irregulares, presión sanguínea muy baja,, dificultad para respirar, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies, pérdida de conciencia, náuseas, vómitos, coloración azulada de los labios, lengua y piel, convulsiones, dolor de pecho repentino y opresivo, y muerte .

SI DEJA DE TOMAR LOPRESOR®

No cambie la dosis o deje de tomar LOPRESOR® sin consultar con su médico. Si usted deja de tomar LOPRESOR® repentinamente su condición puede empeorar durante un tiempo. Si es necesario interrumpir el tratamiento, su médico le aconsejará como hacerlo.

EFFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES

Al igual que todas las medicaciones, usted puede experimentar algunos efectos colaterales durante su tratamiento con LOPRESOR®, aunque no todos lo experimentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves y necesitan atención médica

Comunes: Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 y 10 cada 100 pacientes.

- latidos cardíacos muy lentos

Raros: Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 y 10 cada 10000 pacientes.

- falta de aire, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas, signos de trastornos cardíacos.
- dedos entumecidos o fríos, posibles signos del síndrome de Raynaud.

ORIGINAL

5176



- latidos irregulares del corazón.

Muy raros: Estos efectos secundarios pueden afectar menos de 1 cada 10000 pacientes.

- sangrado espontáneo o hematomas posibles signos de bajo nivel de plaquetas (trombocitopenia).
- alucinaciones.
- piel y ojos con coloración amarilla, náuseas, pérdida de apetito, orina oscura signo de trastorno hepático, hepatitis y curvatura anormal del pene.

Si usted experimenta alguno de estos efectos, avise a su médico inmediatamente.

Algunos efectos secundarios son comunes

- *Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 cada 100 pacientes.* mareos.
- Dolor de cabeza.
- mareos, desmayo al ponerse de pie, signo de hipotensión ortostática (a veces con pérdida de conciencia).
- falta de aire.
- náuseas.
- vómitos.
- dolor abdominal.
- fatiga.

Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son raros

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 cada 10000 pacientes.

- calambres musculares.
- erupción en la piel (en forma de erupción pruriginosa, manchas espesas rojo/plateadas en la piel signos de psoriasis).
- diarrea.
- constipación.
- dificultad respiratoria con sibilancias o tos.
- Hinchazón.
- palpitaciones.
- disminución de la atención, somnolencia o insomnio (dificultad para dormir).
- entumecimiento, hormigueo en las extremidades signos de parestesia.
- depresión.
- pesadillas.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

5176



Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son muy raros

Estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 cada 10000 pacientes

- cambio de personalidad.
- Trastornos visuales (por ejemplo visión borrosa).
- sequedad de los ojos, irritación ocular.
- ruidos (por ejemplo silbidos) en oídos.
- trastornos de audición (por ejemplo audición reducida o pérdida de la audición en dosis superiores a los recomendados).
- dolor en el pecho.
- gangrena en pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos pre-existentes.
- secreción o congestión nasal, estornudos, signos de rinitis.
- boca seca.
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.
- aumento anormal de la sudoración.
- pérdida de cabello.
- empeoramiento de las manchas rojo/plateadas en la piel, signos de empeoramiento de la psoriasis.
- dolor en las articulaciones y rigidez, signos de artritis.
- cambios en el deseo sexual.
- cambios en capacidad de lograr o mantener una erección.
- aumento de peso.
- resultados anormales de las pruebas de función hepática.
- dolor lumbar, trastorno renal, aumento de presión arterial, coágulos sanguíneos, son posibles signos de proliferación de tejido fibroso en el espacio del cuerpo llamado retroperitoneo que contiene los riñones, aorta, tracto renal y varias otras estructuras.

Si alguno de estos cuadros le afecta de forma grave, informe a su médico.

Otros efectos secundarios reportados

- confusión.
- valores anormales de triglicéridos en sangre.
- valores anormales de colesterol en sangre.

Si usted nota otros efectos colaterales no mencionados en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Fecha de vencimiento



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
5176



LOPRESOR® no deben ser utilizado después de la fecha de vencimiento que se presenta en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20 y 30 Comprimidos recubiertos.
Envases hospitalarios conteniendo 50 y 100 Comprimidos recubiertos.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener en el envase original para proteger de la humedad y no guardar a más de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 35.447

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde:

0800-333-1234

Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 – Villa de Mayo – Prov. de Buenos Aires.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC), Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

BPL: 10/11/2011.-



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado