

Resumo das Características do Medicamento

1. Denominação do medicamento

Bisoprolol Jaba 5 mg comprimidos revestidos
Bisoprolol Jaba 10 mg comprimidos revestidos

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido revestido de Bisoprolol Jaba contém 5 mg ou 10 mg de bisoprolol fumarato.

Excipientes ver 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimido revestido.

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

Hipertensão, cardiopatia coronária (angina de peito).

4.2. Posologia e modo de administração

Adultos:

Para ambas as indicações, a dose é de 5 mg de bisoprolol fumarato, uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 10 mg de bisoprolol fumarato, uma vez por dia.

A dose máxima recomendada é de 20 mg de bisoprolol fumarato uma vez ao dia.

Em todos os casos a dose deve ser ajustada individualmente, tendo em conta a frequência cardíaca e a eficácia terapêutica.

O tratamento com Bisoprolol Jaba é geralmente uma terapêutica de longa duração.

Os comprimidos de Bisoprolol Jaba devem ser tomados de manhã e podem ser tomados com alimentos. Devem ser engolidos com um pouco de líquido e não devem ser mastigados.

Especialmente em doentes com cardiopatia isquémica, o tratamento não deve ser interrompido repentinamente. A dose deve ser gradualmente reduzida, isto é, durante 1-2 semanas.

Insuficiência renal ou hepática

Em doentes com insuficiência renal ou hepática de grau ligeiro a moderado, normalmente não é necessário efectuar ajustamentos da dose. Em casos de insuficiência renal terminal (depuração de creatinina <20 ml/min) ou perturbações graves da função hepática, a dose não deverá exceder os 10 mg de bisoprolol uma vez por dia.

A experiência com o uso de bisoprolol em doentes em diálise renal é limitada, contudo, não há evidência que a dose necessite de ser alterada.

Idosos

De um modo geral não é necessário proceder a ajustamento de dose.

Crianças

Dado que não há experiência pediátrica com bisoprolol, a sua utilização em crianças não é recomendada.

4.3. Contra-indicações

O bisoprolol está contra-indicado em doentes com:

- insuficiência cardíaca aguda ou durante os episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requerem uma terapêutica inotrópica I.V.
- choque cardiogénico
- bloqueio aurículo-ventricular de segundo ou terceiro grau (sem pacemaker)
- síndrome do sinus doente
- bloqueio sino-auricular
- bradicardia com menos de 60 batimentos/minuto antes do início do tratamento.
- hipotensão (pressão sanguínea sistólica inferior a 100 mm Hg)
- asma brônquica grave ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave
- fases terminais da doença oclusiva arterial periférica e síndrome de Raynaud
- acidose metabólica
- Feocromocitoma não tratado (ver ponto 4.4)
- hipersensibilidade ao bisoprolol ou a qualquer um dos excipientes

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O bisoprolol deve ser utilizado com precaução em casos de:

- Insuficiência cardíaca. O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com bisoprolol tem que ser iniciado com uma fase de titulação gradual em conformidade com as seguintes etapas:
 - 1,25 mg uma vez ao dia durante uma semana, se bem tolerado aumentar para
 - 2,5 mg uma vez ao dia na semana seguinte, se bem tolerado aumentar para
 - 3,75 mg uma vez ao dia na semana seguinte, se bem tolerado aumentar para
 - 5 mg uma vez ao dia durante as 4 semanas seguintes, se bem tolerado aumentar para
 - 7,5 mg uma vez ao dia durante as 4 semanas seguintes, se bem tolerado aumentar para

- 10 mg uma vez ao dia para terapêutica de manutenção
- broncospasmo (asma brônquica, doenças obstrutivas das vias respiratórias)
- tratamento com anestésicos inalados
- *diabetes mellitus* com grandes flutuações nos valores da glucose sanguínea; os sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados.
- jejum prolongado
- terapêutica de dessensibilização em curso
- bloqueio aurículo-ventricular de 1º grau
- angina de Prinzmetal
- Patologia arterial oclusiva periférica (a intensificação das queixas pode ocorrer particularmente durante o início da terapêutica).

Na asma brônquica ou outras patologias pulmonares obstrutivas crônicas, as quais podem originar sintomas específicos, deve ser administrada concomitante terapêutica broncodilatadora. Ocasionalmente pode ocorrer um aumento da resistência das vias respiratórias em doentes asmáticos, sendo por conseguinte necessário aumentar a dose dos β_2 -estimulantes.

Tal como os outros beta-bloqueantes, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos como a gravidade das reacções anafiláticas. O tratamento com adrenalina nem sempre origina o efeito terapêutico esperado.

Doentes com psoríase ou com uma história de psoríase, devem ser tratados com beta-bloqueantes (como por exemplo bisoprolol) somente após se ter efectuado uma cuidadosa avaliação da relação benefício/risco.

Em doentes com feocromocitoma, o bisoprolol não deve ser administrado até ao bloqueio dos receptores alfa ter ocorrido.

Os sintomas da tireotoxicose podem ser mascarados devido ao tratamento com bisoprolol.

A suspensão da terapêutica com bisoprolol não deve ser feita abruptamente a menos que isso seja claramente indicado. Para mais informação ver ponto 4.2.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção:

Associações não recomendadas

Antagonistas do cálcio tais como verapamil e em menor grau diltiazem: Influência negativa na contractilidade e na condução aurículo-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em doentes em tratamento com beta-bloqueantes pode levar a uma hipotensão profunda e a um bloqueio aurículo-ventricular.

Clonidina: Aumenta o risco de “hipertensão de rebound” bem como leva a uma diminuição exagerada da frequência cardíaca e da condução cardíaca.

Inibidores da monoaminoxidase (excepto os inibidores da MAO-B): reforço do efeito hipotensivo dos beta-bloqueantes, mas também risco de crises hipertensivas.

Associações a ter em atenção

Antagonistas do cálcio tais como derivados da dihidropiridina (p. ex. nifedipina): risco aumentado de hipotensão. Em doentes com insuficiência cardíaca latente, o tratamento concomitante com beta-bloqueantes pode levar a insuficiência cardíaca.

Anti-arrítmicos de classe I (por ex. disopiramida, quinidina): o efeito sobre o tempo da condução auricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Anti-arrítmicos de classe III (por ex. amiodarona): o efeito sobre o tempo de condução auricular pode ser potenciado.

Parassimpaticomiméticos (incluindo tacrina): o tempo de condução aurículo-ventricular pode ser aumentado.

Outros β -bloqueantes, incluindo gotas oftálmicas têm efeitos aditivos.

Insulina e antidiabéticos orais: intensificação do efeito hipoglicémico. O bloqueio dos β -adrenoreceptores pode mascarar os sintomas de hipoglicémia.

Agentes anestésicos: atenuação da taquicárdia reflexa e aumento do risco de hipotensão. A continuação do β -bloqueio reduz o risco de arritmia durante a indução e a intubação. O anestesiologista deve ser informado do facto de o doente estar a ser tratado com bisoprolol.

Glicosídeos digitálicos: aumento do tempo de condução aurículo-ventricular.

Inibidores da prostaglandina sintetase : diminuição do efeito hipotensivo.

Derivados da ergotamina: exacerbação dos distúrbios circulatórios periféricos.

Fármacos simpaticomiméticos: a associação com o bisoprolol pode reduzir o efeito terapêutico de ambos os fármacos.

Pode ser necessário utilizar doses mais elevadas de adrenalina para o tratamento de reacções alérgicas.

Antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas bem como outros fármacos antihipertensivos: aumento do efeito redutor da pressão arterial.

Rifampicina: ligeira redução do tempo de semi-vida do bisoprolol devido a uma indução dos enzimas metabolizadores hepáticos. Normalmente não é necessário proceder a ajustamento das doses.

Associações a considerar

Mefloquina: risco aumentado de bradicardia.

4.6. Gravidez e aleitamento

Gravidez

O bisoprolol tem efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais durante a gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado a um atraso do crescimento do feto, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ocorrer efeitos adversos (p. ex. hipoglicémia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Quando for necessário o tratamento com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, é preferível utilizar os β_1 -selectivos.

O bisoprolol não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que se considere estritamente necessário. Se o tratamento com bisoprolol for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o crescimento fetal devem ser monitorizados. Em caso de efeitos prejudiciais durante a gravidez ou no feto devem ser considerados tratamentos alternativos. O recém-nascido deve ser rigorosamente monitorizado. Sintomas de hipoglicémia e bradicardia são de modo geral esperados dentro de um período de 3 dias.

Lactação

Não é conhecido se este fármaco é excretado no leite materno humano. Por isso, não se recomenda o aleitamento durante a administração de bisoprolol.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Num estudo efectuado com o bisoprolol em doentes com cardiopatia coronária foi evidenciado que este fármaco não afecta a capacidade de condução. Contudo, devido à variação individual de reacções a este fármaco, a capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas poderá vir a ser afectada. Este facto deverá ser tido em especial atenção particularmente no início do tratamento ou após a alteração da medicação, ou ainda em caso de administração concomitante com o álcool.

4.8. Efeitos indesejáveis

Comuns (≥1% e <10%)	<i>Circ:</i> <i>SNC:</i> <i>GI:</i>	Sensação de frio ou adormecimento das extremidades Cansaço*, fadiga*, tonturas*, cefaleias* Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação
Não comuns (≥0,1% e <1%)	<i>Gerais:</i> <i>Circ:</i> <i>SNC:</i> <i>Respiratório:</i>	Fraqueza muscular e câimbras Bradycardia, perturbações da condução AV, agravamento da insuficiência cardíaca, hipotensão ortostática Perturbações do sono, depressão Broncospasmo em doentes com asma brônquica ou história de patologia obstrutiva das vias respiratórias
Raros (≥0,01% e <0,1%)	<i>SNC:</i> <i>Pele:</i> <i>Hepático:</i> <i>Metabólico:</i> <i>Urogenital:</i> <i>ORL:</i> <i>Ocular:</i>	Pesadelos, alucinações Reacções de hipersensibilidade (prurido, rubor, rash) Aumento dos enzimas hepáticos (GOT e GTP), hepatite Aumento dos triglicéridos Perturbações da potência Perturbações da audição, rinite alérgica Redução do fluxo lacrimal (a ter em consideração no caso de o doente usar lentes de contacto)
Casos isolados (<0,01%)	<i>Ocular:</i> <i>Circ:</i> <i>Pele:</i>	Conjuntivite, perturbações visuais Dor no peito Os beta-bloqueantes podem provocar ou agravar a psoríase ou induzir um rash idêntico à psoríase, alopecia

*Estes sintomas ocorrem especialmente no início do tratamento. São de um modo geral de carácter moderado, desaparecendo no intervalo de 1-2 semanas.

4.9. Sobredosagem

Os sintomas mais comuns que são de esperar com uma sobredosagem de β - bloqueantes são bradicárdia, hipotensão, broncospasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicémia. Até ao momento, foi referido um reduzido número de casos de sobredosagem com bisoprolol (dose máxima: 2000 mg). Foram observados sintomas de bradicardia e/ou hipotensão. Todos os doentes recuperaram. Há uma grande variação inter-individual na sensibilidade a uma dose única elevada de bisoprolol.

De um modo geral, quando ocorre uma situação de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e iniciado de imediato a terapêutica sintomática de suporte. Alguns dados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável. Baseada nas acções farmacológicas esperadas e nas recomendações para outros β -bloqueantes, são de considerar as seguintes medidas gerais de suporte, quando entendidas necessárias do ponto de vista clínico.

Bradicárdia: administrar atropina intravenosa. Caso a resposta não seja adequada, podem ser administrados, com precaução, a isoprenalina ou outro fármaco com propriedades cronotrópicas positivas. Nalgumas circunstâncias poderá mesmo ser necessária a inserção de um pacemaker transvenoso.

Hipotensão: Fluidos intravenosos e vasopressores devem ser administrados. O glucagon administrado por via intravenosa pode também ser útil.

Bloqueio AV (de segundo ou terceiro grau): os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados com isoprenalina em infusão, ou mediante a colocação de um pacemaker transvenoso cardíaco, conforme for apropriado.

Agravamento agudo da insuficiência cardíaca: administrar diuréticos por via I.V., fármacos inotrópicos, fármacos vasodilatadores.

Broncospasmo: administrar uma terapêutica broncodilatadora como por exemplo isoprenalina, fármacos β_2 simpaticomiméticos e/ou aminofilina.

Hipoglicémia: administrar glucose por via intravenosa.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 3.4.4.2.1 Selectivos cardíacos
Código ATC: CO7AB07

O bisoprolol é um agente bloqueante, altamente selectivo para os receptores β_1 , desprovido de actividade simpaticomimética intrínseca (ISA) e sem uma actividade relevante estabilizadora de membrana. Além disso, mostra uma afinidade particularmente elevada para os receptores β_1 e apenas uma reduzida afinidade para os

receptores β_2 da musculatura lisa dos brônquios e vasos, bem como para os receptores β_2 da regulação metabólica. Por conseguinte, o bisoprolol não influencia de um modo geral a resistência das vias respiratórias ou os efeitos metabólicos β_2 -mediados.

A selectividade β_1 do bisoprolol estende-se para além da gama habitual de doses terapêuticas.

Foi observado em estudos clínicos controlados, que o efeito diário de 10 mg de bisoprolol é comparável ao de 100 mg de atenolol, 100 mg de metoprolol ou 160 mg de propranolol, tomados diariamente.

O bisoprolol tem um fraco efeito inotrópico negativo.

O bisoprolol atinge o seu máximo após 3-4 horas da administração oral. Como resultado das suas 10-12 horas de tempo médio de semi-vida, o bisoprolol tem um efeito de 24 horas.

O máximo efeito anti-hipertensivo do bisoprolol é geralmente atingido após 2 semanas de tratamento.

A administração aguda de bisoprolol reduz a frequência cardíaca e o volume de ejeção e, por conseguinte, o “out-put” cardíaco. Em administração crónica a resistência periférica elevada observada inicialmente tende a reduzir-se. Entre outros, a redução da actividade da renina plasmática é discutida como um mecanismo de acção subjacente ao efeito anti-hipertensivo dos β -bloqueantes.

O bisoprolol diminui a resposta à actividade simpaticoadrenérgica através do bloqueio dos β -receptores cardíacos. Isto provoca uma diminuição na frequência cardíaca e na contractilidade, com consequente redução no consumo de oxigénio por parte do miocárdio, o que é desejável na angina de peito com cardiopatia coronária subjacente.

5.2. Propriedades Farmacocinéticas

O bisoprolol é absorvido quase completamente (>90 %) do tracto gastrointestinal. Juntamente com o reduzido efeito de primeira passagem no fígado (<10%) resulta numa elevada biodisponibilidade de aproximadamente 90%. A taxa de ligação total do bisoprolol às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%. O volume de distribuição é de 3,5 l/kg. A depuração total é de cerca de 15 l/h.

A semi-vida de eliminação plasmática de 10-12 horas assegura um efeito durante 24 horas após a administração de uma dose única diária.

O bisoprolol é excretado por duas vias em quantidades idênticas: 50% é metabolizado pelo fígado em metabolitos inactivos e é então excretado pelos rins. Os restantes 50% são excretados pelos rins numa forma não metabolizada. Normalmente não é necessário proceder a ajuste de doses de bisoprolol em doentes com insuficiência renal ou hepática.

A cinética do bisoprolol é linear e independente da idade.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

O bisoprolol não demonstrou potencial genotóxico, num conjunto de testes *in vitro* e *in vivo*, nem potencial carcinogénico, em estudos a longo-termo realizados em ratos e ratinhos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva evidenciaram potencial fetotóxico e embrioletal. O bisoprolol não demonstrou teratogenicidade nem afectou a fertilidade do rato.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina,
Manitol,
Croscarmelose sódica,
Estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose,
Dióxido de titânio (E171),
Macrogol 6000.

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

2 anos.

6.4. Precauções particulares de conservação

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

6.5. Natureza e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos de Bisoprolol Jaba são acondicionados em blisters de PVC-PVDC/Alu.

Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos revestidos doseados a 5 mg ou 10 mg de bisoprolol fumarato.

6.6. Instruções de utilização

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

Jaba Recordati, S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. Números de Autorização de Introdução no Mercado

Bisoprolol Jaba 5 mg Comprimidos revestidos:

Embalagem de 14 comprimidos - 5290390

Embalagem de 28 comprimidos - 5290499

Embalagem de 56 comprimidos - 5290598

Bisoprolol Jaba 10 mg Comprimidos revestidos:

Embalagem de 14 comprimidos - 5290697

Embalagem de 28 comprimidos - 5290796

Embalagem de 56 comprimidos - 5290895

9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

30/12/2004

10. Data da revisão do texto.

Setembro 2008