

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg comprimidos revestidos por película
Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Bisoprolol Aurobindo 5 mg comprimidos revestidos por película
Bisoprolol Aurobindo 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg: Cada comprimido contém 1,25 mg de bisoprolol fumarato
Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg: Cada comprimido contém 2,5 mg de bisoprolol fumarato
Bisoprolol Aurobindo 5 mg: Cada comprimido contém 5 mg de bisoprolol fumarato
Bisoprolol Aurobindo 10 mg: Cada comprimido contém 10 mg de bisoprolol fumarato

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg:

Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, biconvexos gravados com “P” numa das faces e com “1” na outra face.

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg:

Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, biconvexos gravados com “P” e ranhurados numa das faces e com “2” na outra face. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Bisoprolol Aurobindo 5 mg:

Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, biconvexos gravados com “P” e ranhurados numa das faces e com “5” na outra face. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Bisoprolol Aurobindo 10 mg:

Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, biconvexos gravados com “P” e ranhurados numa das faces e com “10” na outra face. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

1,25 mg e 2,5 mg:

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (ICC) estável com função sistólica ventricular esquerda reduzida, em associação aos inibidores da ECA, diuréticos e opcionalmente, glicosídeos cardíacos (para informação adicional ver secção 5.1).

5 mg e 10 mg:

Tratamento da hipertensão.

Tratamento da angina crónica estável

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento padrão da ICC consiste num inibidor da ECA (ou um bloqueador dos receptores da angiotensina em caso de intolerância aos inibidores da ECA), um bloqueador dos receptores adrenérgicos beta, diuréticos e, quando apropriado, glicosídeos cardíacos. Os doentes deverão estar estáveis (sem insuficiência aguda) quando se inicia o tratamento com bisoprolol.

Recomenda-se que o médico assistente tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

Pode ocorrer agravamento transitório da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia durante e depois do período de titulação.

Posologia

Fase de titulação

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com bisoprolol requer uma fase de titulação.

O tratamento com bisoprolol deve ser iniciado com uma titulação gradual crescente, 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.

A dose máxima recomendada é de 10 mg uma vez ao dia.

Durante a fase de titulação recomenda-se a monitorização frequente dos sinais vitais (frequência cardíaca, tensão arterial) e dos sintomas de agravamento da insuficiência cardíaca. Os sintomas podem ocorrer logo no primeiro dia após o início da terapêutica

Modificação do tratamento

Se a dose máxima recomendada não for bem tolerada, pode considerar-se a redução gradual da dose.

Em caso de agravamento transitório da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia, recomenda-se que seja reconsiderada a dose da medicação concomitante. Também pode ser necessário reduzir temporariamente a dose de bisoprolol ou considerar a sua interrupção.

A reintrodução e/ou titulação crescente de bisoprolol deve ser sempre considerada quando o doente voltar a estabilizar.

Caso seja considerada a interrupção, recomenda-se a redução gradual da dose, uma vez que a suspensão repentina pode conduzir a uma deterioração aguda do estado do doente.

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com bisoprolol é de um modo geral um tratamento prolongado.

Doentes com compromisso hepático ou renal

Não há informação sobre a farmacocinética do bisoprolol em doentes com insuficiência cardíaca crónica e com compromisso renal ou hepático. Por isso, a titulação crescente da dose nestas populações deve ser feita com precaução adicional.

Idosos

Não é necessário proceder a um ajuste posológico.

População pediátrica

Não há experiência pediátrica com bisoprolol, por esta razão a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

O bisoprolol está contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca crónica com

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Insuficiência cardíaca aguda ou durante os episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requerem uma terapêutica inotrópica I.V;
- Choque cardiogénico;
- Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau;
- Doença do nódulo sinusal;
- Bloqueio sinoauricular
- Bradicardia sintomática;
- Hipotensão sintomática;
- Asma brônquica grave;
- Formas graves da doença arterial oclusiva periférica ou formas graves do síndrome de Raynaud;
- Feocromocitoma não tratado (ver secção 4.4)
- Acidose metabólica;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com bisoprolol tem de ser iniciado com uma fase de titulação específica.

Especialmente em doentes com doença isquémica cardíaca, a interrupção da terapêutica com bisoprolol não deve ser feita abruptamente a menos que seja claramente indicado, uma vez que pode conduzir a um estado transitório de agravamento da condição cardíaca.

O início e a interrupção do tratamento com o bisoprolol necessita de uma monitorização regular.

Não há experiência terapêutica de tratamento com o bisoprolol na insuficiência cardíaca em doentes com as seguintes patologias e condições:

- Diabetes mellitus insulinodependente (tipo I);
- Compromisso renal grave;
- Afeição hepática grave;
- Miocardiopatia restritiva;
- Doença cardíaca congénita;
- Doença valvular orgânica hemodinamicamente significativa;
- Enfarte do miocárdio há menos de 3 meses.

O bisoprolol tem de ser utilizado com precaução em casos de:

- Broncospasmo (asma brônquica, doenças obstrutivas das vias respiratórias);

- Diabetes mellitus com grandes flutuações nos valores da glicemia. Os sintomas de hipoglicemias podem ser mascarados;
- Jejum prolongado;
- Terapêutica de dessensibilização em curso. Tal como os outros bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade aos alergenos, como a gravidade das reações anafiláticas. O tratamento com adrenalina nem sempre origina o efeito terapêutico esperado;
- Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau;
- Angina de Prinzmetal; Foram observados casos de vasoespasmo coronário. Apesar da sua elevada seletividade beta-1, as crises de angina não podem ser completamente excluídas quando o bisoprolol é administrado em doentes com angina de Prinzmetal.
- Doença arterial oclusiva periférica. O agravamento dos sintomas pode ocorrer particularmente no início da terapêutica;
- Anestesia geral.

Em doentes submetidos a anestesia geral, os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta reduzem a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e entubação, e no período pós-operatório. Normalmente recomenda-se que se mantenha o bloqueio dos receptores adrenérgicos beta no período pré-operatório. O anestesista deve ser informado do bloqueio dos receptores adrenérgicos beta devido à possibilidade de interações com outros medicamentos, resultando em bradicardias, atenuação da taquicardia reflexa e diminuição da capacidade reflexa para compensar a perda de sangue. Se for considerado necessário interromper a terapêutica com o bloqueador dos receptores adrenérgicos beta antes da cirurgia, esta interrupção deve ser feita gradualmente e terminada cerca de 48 horas antes da anestesia.

A associação do bisoprolol com antagonistas dos canais de cálcio, do tipo verapamilo ou diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I, e com medicamentos anti-hipertensores de ação central é, geralmente, não recomendada. Para mais informações, consultar a secção 4.5.

Embora os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta cardioseletivos (beta-1) possam ter um efeito menor na função pulmonar do que os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta não seletivos, como acontece com todos os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta, estes devem ser evitados em doentes com doenças obstrutivas das vias aéreas, a menos que existam razões clínicas que o obriguem à sua utilização. Quando existem tais razões, Bisoprolol Aurobindo pode ser utilizado com precaução. Nos doentes com doenças obstrutivas das vias aéreas, o tratamento com bisoprolol deve ser iniciado com a menor dose possível e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para novos sintomas (por exemplo, dispneia, intolerância ao exercício, tosse). Na asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crónicas, as quais podem originar sintomas, deve ser administrada terapêutica broncodilatadora concomitante. Ocasionalmente pode ocorrer um aumento da resistência das vias respiratórias em doentes asmáticos, por conseguinte, pode ser necessário aumentar a dose dos agonistas dos receptores adrenérgicos beta-2.

Os doentes com psoríase ou com antecedentes de psoríase, devem ser tratados com bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta (por exemplo, bisoprolol) somente após se ter efetuado uma cuidadosa avaliação da relação benefício/risco.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações não recomendadas

Antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamilo e, em menor grau, do tipo diltiazem: Efeito negativo na contratilidade e na condução auriculoventricular. A administração intravenosa de verapamilo em doentes em tratamento com bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta pode conduzir a uma hipotensão profunda e bloqueio auriculoventricular.

Medicamentos antiarrítmicos de classe I (por exemplo, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): O efeito no tempo de condução auriculoventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Medicamentos anti-hipertensos de ação central, tais como a clonidina e outros (por exemplo, metildopa, moxonodina, rilmenidina): O uso concomitante de medicamentos anti-hipertensos de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca pela diminuição do tônus simpático central (redução da frequência e débito cardíaco, vasodilatação). A interrupção abrupta, especialmente se anterior à suspensão do bloqueador dos receptores adrenérgicos beta, pode aumentar o risco de “hipertensão rebound”.

Associações a usar com precaução

Antagonistas dos canais de cálcio do tipo dihidropiridina, tais como a felodipina e a amlodipina: A utilização concomitante pode aumentar o risco de hipotensão e não se pode excluir, em doentes com insuficiência cardíaca, um aumento do risco de deterioração da função de bombeamento ventricular.

Medicamentos antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona): O efeito sobre o tempo de condução auriculoventricular pode ser potenciado.

Os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta de administração tópica (por exemplo, colírios usados no tratamento do glaucoma) podem potenciar os efeitos sistémicos do bisoprolol.

Medicamentos parassimpaticomiméticos: A utilização concomitante pode aumentar o tempo de condução auriculoventricular e o risco de bradicardia.

Insulina e medicamentos antidiabéticos orais: Aumento do efeito hipoglicemiante. O bloqueio dos receptores adrenérgicos beta pode mascarar os sintomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuação da taquicardia reflexa e aumento do risco de hipotensão (para mais informação sobre anestesia geral, ver também a secção 4.4).

Glicosídeos digitálicos: Redução da frequência cardíaca, aumento do tempo de condução auriculoventricular.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Os AINEs podem reduzir o efeito hipotensor do bisoprolol.

Fármacos simpaticomiméticos beta (por exemplo, isoprenalina, dobutamina): A associação com o bisoprolol pode reduzir o efeito terapêutico de ambos os fármacos.

Fármacos simpaticomiméticos que ativam tanto os receptores adrenérgicos beta como os alfa (por exemplo, noradrenalina, adrenalina): A associação com bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstritores destes medicamentos, mediados pelo receptor adrenérgico alfa, conduzindo a um aumento da pressão arterial e a uma exacerbação da claudicação intermitente. Considera-se que estas interações acontecem mais frequentemente com os bloqueadores não seletivos dos receptores adrenérgicos beta.

O uso concomitante com medicamentos anti-hipertensores, bem como com outros medicamentos com potencial de redução da pressão arterial (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) pode aumentar o risco de hipotensão.

Associações a ter em consideração

Mefloquina: Risco aumentado de bradicardia.

Inibidores da monoaminoxidase (exceto inibidores MAO-B): Aumento do efeito hipotensivo dos bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta, mas também risco de crise hipertensiva.

4.6 Fertilidade, 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 adrenérgicos beta 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 (por exemplo, hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Se for necessário efetuar tratamento com bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta, é preferível utilizar os bloqueadores seletivos dos receptores adrenérgicos beta-1.

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. De um modo geral espera-se a ocorrência de sintomas de hipoglicemia e bradicardia nos primeiros 3 dias.

Amamentação

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 efetuado em doentes com cardiopatia coronária, o bisoprolol não prejudicou a capacidade de conduzir. Contudo, devido à variação individual de reações ao fármaco, a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas pode ser afetada. Este facto deve ser considerado 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

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Muito raros ($< 1/10\,000$)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Cardiopatias

Muito frequentes: bradicardia

Frequentes: agravamento da insuficiência cardíaca.

Pouco frequentes: perturbações da condução auriculoventricular

Exames complementares de diagnóstico

Raros: aumento dos triglicéridos, aumento das enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleias

Raros: síncope

Afeções oculares

Raros: redução do fluxo lacrimal (a ter em consideração no caso do doente usar lentes de contacto)

Muito raros: conjuntivite

Afeções do ouvido e do labirinto

Raros: perturbações da audição

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: broncospasmo em doentes com asma brônquica ou história de doença obstrutiva das vias respiratórias

Raros: rinite alérgica

Doenças gastrointestinais

Frequentes: queixas gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia, obstipação

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raros: reações de hipersensibilidade (prurido, rubor, erupção cutânea e angiedema)

Muito raros: alopecia. Os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta podem provocar ou agravar a psoríase ou induzir uma erupção cutânea semelhante à psoríase

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: fraqueza muscular e cãibras musculares

Vasculopatias

Frequentes: sensação de frio ou adormecimento das extremidades, hipotensão

Pouco frequentes: hipotensão ortostática

Perturbações gerais

Frequentes: astenia, fadiga

Afeções hepatobiliares

Raros: hepatite

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Raros: disfunção erétil

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: perturbações do sono, depressão

Raros: pesadelos, alucinações

Notificação de suspeitas de reações adversas

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários directamente para a Autoridade Nacional Reguladora de Medicamento (ANARME). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento:

Contactos:

Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos
Av. Agostinho Neto/Salvador Allende
Caixa Postal 264
Maputo- Moçambique
Tel: +258 823 062 943
E-mail: farmacovigilancia.anarme@anarme.gov.mz

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Na sobredosagem (por exemplo dose diária de 15 mg em vez de 7,5 mg) foi notificado bloqueio auriculoventricular de terceiro grau, bradicardia e tonturas. Geralmente, os sintomas esperados mais comuns numa sobredosagem de bloqueador adrenérgico beta são bradicardia, hipotensão, broncospasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemias. Até à data, foi notificado um reduzido número de casos de sobredosagem com bisoprolol (dose máxima: 2 000 mg) em doentes sofrendo de hipertensão e/ou cardiopatia coronária, os quais apresentaram sintomas de bradicardia e/ou hipotensão; todos os doentes recuperaram. Existe uma elevada variação interindividual na sensibilidade a uma dose única elevada de bisoprolol e é provável que os doentes com insuficiência cardíaca sejam muito sensíveis. Por este motivo é mandatório iniciar o tratamento destes doentes com uma titulação gradual crescente de doses, de acordo com o esquema apresentado na secção 4.2.

Tratamento

Quando ocorre uma situação de sobredosagem, o tratamento com bisoprolol deve ser interrompido e deve ser imediatamente iniciada uma terapêutica sintomática e de suporte. Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável. Baseada nas ações farmacológicas esperadas e nas recomendações para outros bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta são de considerar as seguintes medidas gerais, quando entendidas necessárias do ponto de vista clínico.

Bradicardia: Administrar atropina por via intravenosa. Caso a resposta não seja adequada, podem ser administrados, com precaução, a isoprenalina ou outro fármaco com propriedades cronotrópicas positivas. Em algumas circunstâncias poderá mesmo ser necessário a colocação de um pacemaker transvenoso.

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

Bloqueio auriculoventricular (de segundo ou terceiro grau): Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados com isoprenalina em perfusão, ou mediante a colocação de um pacemaker transvenoso cardíaco.

Agravamento agudo da insuficiência cardíaca: Administrar diuréticos por via intravenosa, fármacos inotrópicos, fármacos vasodilatadores.

Broncospasmo: Administrar uma terapêutica broncodilatadora, tal como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos beta-2 e/ou aminofilina.

Hipoglicemia: Administrar glucose por via intravenosa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Seletivos cardíacos, código ATC: C07AB07

Mecanismo de ação

O bisoprolol é um agente bloqueante, altamente seletivo para os receptores adrenérgicos beta-1, desprovido de atividade estimulante intrínseca e de atividade relevante estabilizadora da membrana. Demostra apenas uma afinidade reduzida para os receptores beta-2 da musculatura lisa dos brônquios e dos vasos, bem como para os receptores adrenérgicos beta-2 envolvidos na regulação metabólica. Por conseguinte, de um modo geral, não é de esperar que o bisoprolol influencie a resistência das vias respiratórias e os efeitos metabólicos mediados pelos receptores adrenérgicos beta-2. A seletividade do bisoprolol para os receptores adrenérgicos beta-1 estende-se para além do intervalo de doses terapêuticas.

Eficácia e segurança clínicas

No total, foram incluídos 2 647 doentes no estudo CIBIS II. Destes doentes, 83% (n=2202) estavam diagnosticados com insuficiência cardíaca de classe III da NYHA e 17% (n=445) de classe IV da NYHA. Estes doentes apresentavam insuficiência cardíaca sistólica sintomática estável (fração de ejeção $\leq 35\%$, baseada na ecocardiografia). A mortalidade total foi reduzida de 17,3% para 11,8% (redução relativa de 34%). Foi observada uma diminuição na taxa de morte súbita (3,6% vs. 6,3%, diminuição relativa de 44%) e uma redução do número de episódios de insuficiência cardíaca requerendo hospitalização (12% vs. 17,6%, redução relativa de 36%). Adicionalmente, foi observada uma melhoria significativa do estado funcional dos doentes de acordo com a classificação NYHA. Durante o início e a fase de titulação do bisoprolol foram observadas hospitalizações devido a bradicardia (0,53%), hipotensão (0,23%) e descompensação aguda (4,97%), mas não foram mais frequentes do que os observados no grupo placebo (0%; 0,3% e 6,74%). O número de acidentes vasculares cerebrais fatais e incapacitantes durante o período total do estudo foi de 20 no grupo do bisoprolol e de 15 no grupo placebo.

O ensaio CIBIS III investigou 1010 doentes com idade ≥ 65 anos com insuficiência cardíaca crónica ligeira a moderada (ICC, classe II ou III da NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, que não foram tratados anteriormente com inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta ou bloqueadores dos receptores da angiotensina. Os doentes foram tratados com uma associação de bisoprolol e enalapril durante 6 a 24 meses após um tratamento inicial de 6 meses com bisoprolol ou com enalapril.

Verificou-se uma tendência de aumento da frequência de agravamento da insuficiência cardíaca crónica quando o bisoprolol foi usado como tratamento inicial de 6 meses. Na análise por-protocolo não foi comprovada a não inferioridade do tratamento no grupo que iniciou com bisoprolol versus o grupo que iniciou tratamento com enalapril, embora as duas estratégias para início do tratamento da ICC terem mostrado uma taxa idêntica no objetivo primário combinado morte e hospitalização no final do estudo (32,4% no grupo que iniciou com bisoprolol versus 33,1% no que iniciou com enalapril, numa avaliação da população por-protocolo). O estudo evidencia que o bisoprolol também pode ser usado em doentes idosos com ICC ligeira a moderada.

O bisoprolol é também utilizado no tratamento da hipertensão e da angina de peito.

Numa administração aguda em doentes com cardiopatia coronária sem insuficiência cardíaca crónica, o bisoprolol reduz a frequência cardíaca e o volume de ejeção e por conseguinte o débito cardíaco e o consumo de oxigénio. Em administração crónica a resistência periférica elevada observada inicialmente tende a reduzir-se.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O bisoprolol é absorvido e tem uma biodisponibilidade de cerca de 90 % após administração por via oral.

Distribuição

O volume de distribuição é de 3,5 l/kg. A taxa de ligação do bisoprolol às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%.

Biotransformação e eliminação

O bisoprolol é excretado pelo organismo através de duas vias. 50% é metabolizado pelo fígado em metabolitos inativos, que são depois excretados pelos rins. Os restantes 50% são excretados pelos rins na forma não metabolizada. A depuração total é de aproximadamente 15 l/h. A semivida de eliminação plasmática de 10-12 horas assegura um efeito durante 24 horas após a administração de uma dose única diária.

Linearidade

A cinética do bisoprolol é linear e independente da idade.

Populações especiais

Dado que a eliminação ocorre a nível renal e hepático na mesma extensão, normalmente não é necessário proceder ao ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ou hepática. Não foi avaliada a farmacocinética em doentes com insuficiência cardíaca crónica estável e com insuficiência renal ou hepática. Em doentes com insuficiência cardíaca crónica (NYHA – estadio III), os níveis plasmáticos do bisoprolol são mais elevados e a semivida é prolongada comparativamente com os voluntários saudáveis. A concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio é de 64 ± 21 ng/ml para uma dose diária de 10 mg e a semivida é de 17 ± 5 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. Tal como outros bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta, o bisoprolol causou toxicidade materna (diminuição da ingestão de alimentos e diminuição do peso corporal) e toxicidade embrio/fetal (aumento da incidência de reabsorções, reduzido peso à nascença, desenvolvimento físico retardado) em doses elevadas, mas não foi teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Hidrogenofosfato de cálcio

Sílica anidra coloidal

Crospovidona (Tipo A)

Esterato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose 6 cP (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Bisoprolol Aurobindo está disponível em blisters de Alu-Alu formados a frio com folha destacável na dosagem de 1,25 mg, em blisters de Alu-Alu formados a frio com folha violável por perfuração nas dosagens de 2,5 mg, 5 mg, e 10 mg e em frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE).

Dimensão das embalagens:

Blisters: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 300 comprimidos revestidos por película
Frascos de HDPE: 30, 500 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Portugal

Generis Farmacêutica, S.A.

Rua João de Deus, 19

2700-487 Amadora

Portugal

Fabricantes

Aurobindo Pharma Limited (Unit – III),

Survey No. 313 & 314,

Bachupally village, Quthubullapur Mandal,

Ranga Reddy District,

Telangana, India.

E

Aurobindo Pharma Limited Formulation Unit – XV,

Plot No- 17A, E Bonangi (Village) Parawada (Mandal),

Visakhapatnam District Andhra Pradesh- 531 021, India

Moçambique

Requerente e Titular da Autorização de Introdução no Mercado

MDS (Medicamentos e Diagnóstico na Saúde)
Av. do Trabalho nº 1186 Maputo
Moçambique

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Portugal:

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5341565 – 14 comprimidos revestidos por película, 1,25 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341573 – 20 comprimidos revestidos por película, 1,25 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341607 – 28 comprimidos revestidos por película, 1,25 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341615 – 56 comprimidos revestidos por película, 1,25 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341623 – 60 comprimidos revestidos por película, 1,25 mg, blister Alu-Alu

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5341631 – 14 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341649 – 20 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341656 – 28 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5860143 – 30 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341664 – 56 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5341672 – 60 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

Bisoprolol Aurobindo 5 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5344247 – 14 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5344874 – 20 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5346150 – 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348073 – 56 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348107 – 60 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

Bisoprolol Aurobindo 10 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5348164 – 14 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348172 – 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348206 – 28 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348214 – 56 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister Alu-Alu

N.º de registo: 5348222 – 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister Alu-Alu

Moçambique:

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: – 60 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister Alu-Alu

Bisoprolol Aurobindo 5 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: – 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister Alu-Alu

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

Portugal:

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2010

Data da última renovação: 16 de março de 2023

Moçambique:

10. DATA DA AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: 31.01.2025

11. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: C7719