



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

fumarato de bisoprolol + hidroclorotiazida

Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
Comprimido revestido
2,5 mg + 6,25 mg / 5 mg + 6,25 mg / 10 mg + 6,25 mg

Bula Profissional de Saúde



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

fumarato de bisoprolol + hidroclorotiazida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 2,5 mg + 6,25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimido revestido 5 mg + 6,25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimido revestido 10 mg + 6,25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 2,5 mg + 6,25 mg contém:

fumarato de bisoprolol2,50 mg

hidroclorotiazida6,25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, copovidona, álcool isopropílico, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, óxido férrico (amarelo), água purificada q.s.p.... 1 comprimido

Cada comprimido de 5 mg + 6,25 mg contém:

fumarato de bisoprolol5,00 mg

hidroclorotiazida6,25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, copovidona, álcool isopropílico, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, óxido férrico (vermelho), água purificada q.s.p.... 1 comprimido

Cada comprimido de 10 mg + 6,25 mg contém:

fumarato de bisoprolol10,00 mg

hidroclorotiazida6,25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, copovidona, álcool isopropílico, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, água purificada q.s.p.... 1 comprimido

1. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de bisoprolol e hidroclorotiazida foram aditivos no que diz respeito às reduções das pressões diastólica e sistólica.

A dose de hidroclorotiazida de 6,25 mg/dia produziu significativamente menos hipotassemia e menores aumentos do ácido úrico que a dose de 25 mg/dia. A combinação de baixa dose de bisoprolol e hidroclorotiazida reduziu a pressão arterial diastólica a níveis inferiores a 90 mmHg em 61% dos pacientes e demonstrou um perfil de segurança comparável ao placebo.

Não foram observadas alterações significativas nos níveis de glicose, cálcio, colesterol ou triglicérides com bisoprolol, hidroclorotiazida ou a combinação dos dois fármacos.

Referência Bibliográfica: A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, DeQuattro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, Dukart G, Goldberg JD, Alemayehu D, Koury K. Arch Intern Med. 1994 Jul 11;154(13):1461-8.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento consiste na associação do bisoprolol, um betabloqueador beta-1 seletivo, com a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico. Estudos clínicos demonstraram os efeitos anti-hipertensivos aditivos destes dois fármacos, bem como a eficácia da menor dose (2,5 mg / 6,25 mg) no tratamento da hipertensão de leve a moderada. Os efeitos farmacodinâmicos, incluindo hipopotassemia (hidroclorotiazida), bradicardia, astenia e cefaleia (bisoprolol) são dose-dependentes. A combinação dos dois fármacos objetiva reduzir estes efeitos.

Farmacodinâmica do bisoprolol

O bisoprolol é um bloqueador adrenérgico beta-1 altamente seletivo sem atividade simpaticomimética intrínseca e sem atividade estabilizadora de membrana significativa.

Assim como outros bloqueadores adrenérgicos beta-1, o mecanismo da ação anti-hipertensiva do bisoprolol ainda não foi completamente estabelecido. Entretanto, foi demonstrado que o bisoprolol produz redução marcante da renina plasmática e redução do ritmo cardíaco.

Farmacodinâmica da hidroclorotiazida

Câncer de pele não-melanoma (CPNM): Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre hidroclorotiazida e CPNM, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu população constituída por 71.533 casos de pacientes com carcinoma basocelular (CBC) e por 8.629 casos de pacientes com carcinoma de células escamosas (CCE), em 1.430.833 e 172.462 controles, respectivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para CBC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para CCE. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para CBC e CCE. Outro estudo revelou uma possível associação entre CCE do lábio e a exposição à hidroclorotiazida: 633 casos de CCE de lábio foram identificados em 63.067 controles da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco. Foi demonstrada uma associação dose-resposta cumulativa com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25.000 mg de hidroclorotiazida) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aproximadamente.100.000 mg de hidroclorotiazida) (ver também “ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES”).

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com atividade anti-hipertensiva. Seu efeito diurético deve-se à inibição do transporte ativo de Na^+ dos túbulos renais para o sangue, afetando a reabsorção de Na^+ .

Farmacocinética do bisoprolol

Absorção: Tmax varia de 1-4 horas. A biodisponibilidade é elevada (88%), com efeito de primeira passagem hepático muito baixo. A absorção não é afetada pela presença de alimentos. A cinética é linear para doses de 5-40 mg.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é de 30% e o volume de distribuição é elevado (aproximadamente 3 L/kg).

Biotransformação: 40% da dose do bisoprolol é metabolizada no fígado. Os metabólitos são inativos.

Eliminação: a meia-vida de eliminação plasmática é de 11 horas. As depurações renal e hepática (clearance) são aproximadamente comparáveis e metade da dose (inalterada), assim como seus metabólitos, é excretada na urina. O clearance total é de aproximadamente 15 L/h.

Farmacocinética da hidroclorotiazida

Absorção: a biodisponibilidade da hidroclorotiazida mostra variabilidade interindividual, variando de 60-80%. Tmax varia de 1,5-5 horas (média de aproximadamente 4 horas).

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é de 40%.

Eliminação: a hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo quase completamente eliminada na forma inalterada por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida terminal da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. O clearance renal da hidroclorotiazida é reduzido e a meia-vida de eliminação prolongada em pacientes com insuficiência renal e/ou cardíaca. O mesmo se aplica aos pacientes idosos, os quais também demonstram um aumento na Cmax. A hidroclorotiazida atravessa a barreira hematoencefálica e é excretada no leite humano.

Dados de segurança pré-clínica

O bisoprolol e a hidroclorotiazida não demonstraram ser prejudiciais em humanos de acordo com os testes padrão de toxicidade pré-clínica (testes de toxicidade a longo prazo, de mutagenicidade, de genotoxicidade e de



carcinogenicidade). Tal como outros betabloqueadores, o bisoprolol em doses elevadas demonstrou, em modelos animais, causar efeitos tóxicos na mãe (diminuição da ingestão de alimentos e aumento de peso corporal) e no embrião/feto (aumento da reabsorção tardia, diminuição do peso ao nascimento, atraso no desenvolvimento físico até ao fim do aleitamento). No entanto, tanto o bisoprolol como a hidroclorotiazida não foram teratogênicos. Não houve aumento na toxicidade quando ambos os fármacos foram dados em associação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade ao bisoprolol, à hidroclorotiazida, outras tiazidas, sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes;
- insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requeiram terapêutica inotrópica intravenosa;
- choque cardiogênico;
- bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (sem marca-passo);
- síndrome do nó sinusal;
- bloqueio sinoatrial;
- bradicardia sintomática;
- asma brônquica grave ;
- formas graves da Síndrome de Raynaud ou formas graves de doença arterial oclusiva periférica;
- feocromocitoma não tratado;
- insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min);
- insuficiência hepática grave;
- acidose metabólica;
- hipopotassemia refratária .

Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com bisoprolol não deve ser interrompido abruptamente a menos que claramente indicado, pois a interrupção abrupta do bisoprolol pode ocasionar deterioração aguda da condição do paciente, em particular naqueles com doença cardíaca isquêmica.

Este medicamento deve ser utilizado com cautela em casos de:

- insuficiência cardíaca concomitante;
- diabetes mellitus com grandes flutuações nos níveis da glicemia, uma vez que sintomas de hipoglicemia (como taquicardia, palpitações ou sudorese) podem ser mascarados;
- jejum rigoroso;
- bloqueio AV de primeiro grau;
- angina de Prinzmetal: Prinzmetal: foram observados casos de vasoespasm coronariano. Apesar de sua alta seletividade beta1, crises de angina não podem ser completamente excluídas quando o bisoprolol é administrado a pacientes com angina de Prinzmetal. Deve-se empregar uma maior cautela em tais situações;
- doença arterial obstrutiva periférica (pode ocorrer agravamento dos sintomas, em especial no início do tratamento);
- hipovolemia;
- função renal comprometida.

Como outros betabloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilização relacionada a alérgenos quanto a severidade das reações anafiláticas. Isto também se aplica à terapia de dessensibilização. Tratamento com epinefrina nem sempre pode produzir o efeito terapêutico esperado.

Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase deverão somente deve fazer uso de betabloqueadores (como o bisoprolol) após cuidadoso balanço risco versus benefício.

Os sintomas de tireotoxicose podem ser mascarados pelo tratamento com bisoprolol.

Em pacientes com feocromocitoma, o bisoprolol somente deve ser administrado após bloqueio dos alfa-receptores.

Em dois estudos epidemiológicos baseados no Registro Nacional de Câncer da Dinamarca foi observado um aumento do risco de câncer de pele não-melanoma (CPNM [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de



células escamosas (CCE)] com uma dose cumulativa crescente de exposição à hidroclorotiazida. A atividade fotossensibilizante da hidroclorotiazida pode atuar como um possível mecanismo para CPNM.

Pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados do risco de CPNM e orientados a examinar regularmente sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas, como exposição limitada à luz solar e radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilizar proteção adequada, visando minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas potenciais devem ser prontamente examinadas, incluindo exames histológicos de biópsias. Também pode ser necessário reavaliar o uso de hidroclorotiazida em pacientes com antecedentes de CPNM (ver “9.REAÇÕES ADVERSAS”).

Em pacientes submetidos à anestesia geral, o betabloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante indução e intubação, e o período pós-operatório. Normalmente recomenda-se que se mantenha o betabloqueio no período perioperatório. O anestesista deve estar ciente do betabloqueio devido à possibilidade de interações com outros medicamentos, resultando em bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e diminuição da capacidade reflexa para compensar a perda de sangue. Caso seja considerado necessário interromper o tratamento com o betabloqueador antes da cirurgia, isso deve ser feito gradualmente e completado cerca de 48 horas antes da anestesia.

Embora betabloqueadores cardiosseletivos (beta1) possam apresentar menos efeitos sobre a função pulmonar do que os betabloqueadores não-seletivos, como acontece com todos os betabloqueadores, estes devem ser evitados em pacientes com doenças obstrutivas das vias aéreas, a menos que existam razões clínicas relevantes para seu uso. Nessas situações, fumarato de bisoprolol + hidroclorotiazida pode ser usado com cautela. Na asma brônquica ou em outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, que podem se mostrar sintomáticas, indica-se terapia broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer aumento ocasional na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos, requerendo assim uma dose maior de estimulantes beta₂.

Na asma brônquica ou em outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, que podem se mostrar sintomáticas, indica-se terapia broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer aumento ocasional na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos, requerendo assim uma dose maior de estimulantes beta-2.

Reações de fotossensibilidade podem ocorrer com diuréticos tiazídicos. Caso ocorram reações de fotossensibilidade, recomenda-se a proteção das áreas expostas ao sol ou à luz UVA artificial. Em casos graves, pode ser necessário suspender o tratamento.

A administração contínua de hidroclorotiazida pode provocar distúrbios hidroeletrólíticos, em particular hipopotassemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia, hipocloremia e hipocalcemia. A hipopotassemia facilita o desenvolvimento de arritmias graves, particularmente torsade de pointes, que pode ser fatal.

Durante terapia de longa duração com este medicamento, recomenda-se monitorar eletrólitos séricos (especialmente potássio, sódio, cálcio), creatinina e ureia, lipídeos séricos (colesterol e triglicerídeos) e ácido úrico, assim como a glicemia.

Em pacientes com hiperuricemia, o risco de ataques de gota pode estar aumentado.

Pode haver piora do quadro de alcalose metabólica em função de distúrbio da homeostase hidroeletrólítica.

Em pacientes com colelitíase, colecistite aguda foi relatada.

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode provocar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com prejuízo do campo visual, miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular, ocorrendo normalmente no período de horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer fora de controle. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia à penicilina ou às sulfonamidas.

Gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco C. O bisoprolol apresenta ações farmacológicas que podem causar efeitos nocivos sobre a gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Os efeitos adversos (por exemplo, hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e no recém-nascido. Se o tratamento com betabloqueadores é necessário, deve-se dar preferência aos bloqueadores adrenérgicos beta1 seletivos. Diuréticos podem dar origem à isquemia fetoplacentária com o risco de hipotrofia fetal. A hidroclorotiazida é suspeita de causar trombocitopenia em neonatos. O uso deste medicamento não é recomendado durante a gravidez.



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O uso deste medicamento não é recomendado durante a lactação, uma vez que a hidroclorotiazida é excretada no leite materno em quantidades mínimas e o bisoprolol também pode ser. A hidroclorotiazida pode inibir a produção de leite.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em geral, este medicamento possui pouca ou nenhuma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, a habilidade de dirigir veículos ou de operar máquinas pode estar prejudicada. Isso deve ser considerado particularmente no início do tratamento, no caso de troca da medicação ou quando há interação com álcool.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alimentos e álcool

A ingestão com alimentos não prejudica a absorção do bisoprolol. O medicamento não deve ser tomado com bebidas alcoólicas.

Associações não recomendadas

Lítio: este medicamento pode intensificar os efeitos cardiotoxico e neurotóxico do lítio através da redução da excreção do mesmo.

Antagonistas de cálcio do tipo verapamil e, num menor grau, do tipo diltiazem: influência negativa na contratilidade e na condução atrioventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes sob tratamento com betabloqueadores pode levar à hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.

Agentes anti-hipertensivos com ação central (como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): o uso concomitante pode levar a uma redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, assim como à vasodilatação. A retirada abrupta, especialmente se anterior à descontinuação do betabloqueador, pode aumentar o risco de “hipertensão de rebote”.

Associações a serem empregadas com cautela

Antagonistas de cálcio do tipo di-hidropiridinas (como nifedipino, anlodipino): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão. Não se pode excluir um aumento do risco de deterioração da função de bombeamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.

Agentes anti-hipertensivos: o uso concomitante com medicamentos anti-hipertensivos, bem como com outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial (como antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas), pode aumentar o risco de hipotensão.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina – ECA – (como captopril, enalapril), antagonistas de angiotensina II: risco de queda acentuada da pressão arterial e/ou insuficiência renal aguda durante o início de tratamento com inibidores da ECA em pacientes com depleção de sódio preexistente (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal). Caso a terapia diurética anterior tenha produzido depleção de sódio, deve-se interromper o diurético três dias antes de se iniciar o tratamento com inibidores da ECA ou iniciar o tratamento com inibidores da ECA em baixas doses.

Antiarrítmicos classe I (como quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.

Agentes antiarrítmicos classe III (como amiodarona): o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado.



Agentes antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (Classe IA, como quinidina, hidroquinidina, disopiramida, e Classe III, como, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida): a hipopotassemia pode facilitar a ocorrência de torsades de pointes.

Agentes não antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (como astemizol, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina): a hipopotassemia pode facilitar a ocorrência de torsade de pointes.

Agentes parassimpatomiméticos: o uso concomitante pode aumentar o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.

Betabloqueadores tópicos (como colírios para tratamento de glaucoma): podem aumentar os efeitos sistêmicos do bisoprolol.

Insulina e antidiabéticos orais: aumento do efeito hipoglicemiante. O bloqueio dos beta-adrenoreceptores pode mascarar os sintomas de hipoglicemia.

Anestésicos: atenuação da taquicardia reflexa e aumento do risco de hipotensão

Glicosídeos cardíacos (digitálicos): aumento no tempo de condução atrioventricular, redução da frequência cardíaca. Se ocorrer hipopotassemia e/ou hipomagnesemia durante o tratamento com este medicamento, o miocárdio pode demonstrar sensibilidade aumentada aos glicosídeos cardíacos, levando a um efeito aumentado e a eventos adversos dos glicosídeos.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): podem reduzir o efeito hipotensor. Em pacientes que desenvolvem hipovolemia, a administração concomitante de AINEs pode desencadear insuficiência renal aguda.

Agentes beta-simpatomiméticos como isoprenalina, dobutamina): a associação com o bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os fármacos.

Agentes simpaticomiméticos que ativam adrenorreceptores alfa e beta (como norepinefrina, epinefrina): a associação de bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstritores mediados pelos alfa-adrenorreceptores destes medicamentos, ocasionando aumento da pressão arterial e exacerbação da claudicação intermitente. Tais interações são consideradas mais prováveis com betabloqueadores não seletivos.

Medicamentos espoliadores de potássio (por exemplo: corticosteroides, ACTH-hormônio adrenocorticotrópico, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida, laxantes): o uso concomitante pode resultar no aumento da perda de potássio.

Metildopa: hemólise devido à formação de anticorpos para hidroclorotiazida foi descrita em casos isolados.

Agentes redutores de ácido úrico: seus efeitos podem ser atenuados com administração concomitante deste medicamento.

Colestiramina, colestipol: reduzem a absorção da hidroclorotiazida.

Associações a serem consideradas

Mefloquina: aumento do risco de bradicardia.

Inibidores de monoamina oxidase (exceto inibidores MAO-B): podem potencializar o efeito hipotensivo dos betabloqueadores, mas também o risco de crise hipertensiva.

Corticosteroides: efeito anti-hipertensivo reduzido (retenção de água e sódio induzida por corticosteroides).

Rifampicina: redução leve da meia-vida do bisoprolol possivelmente devida à indução de enzimas hepáticas que metabolizam o medicamento. Normalmente não há necessidade de ajuste da dose.

Derivados da ergotamina: exacerbação dos distúrbios circulatórios periféricos.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Salicilatos: na administração de altas doses de salicilatos, o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central pode ser intensificado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Os comprimidos de 2,5 mg + 6,25 mg são revestidos, de cor amarelo claro, redondos, biconvexos, lisos em ambas as faces.

Os comprimidos de 5 mg + 6,25 mg são revestidos, de cor rosa claro, redondos, biconvexos, lisos em ambas as faces.

Os comprimidos 10 mg + 6,25 mg são revestidos, de cor branca, redondos, biconvexos, lisos em ambas as faces.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com algum líquido, pela manhã, com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A dose inicial usual é de um comprimido de 2,5/6,25 mg uma vez ao dia. Se o efeito anti-hipertensivo for insuficiente, pode-se aumentar a dose para um comprimido de 5/6,25 mg uma vez ao dia. Caso a resposta ainda seja insuficiente, a dose pode ser aumentada para um comprimido de 10/6,25 mg uma vez ao dia.

Duração do tratamento

O tratamento com este medicamento é geralmente de longa duração. Recomenda-se a descontinuação gradativa do tratamento com bisoprolol, pois a interrupção abrupta do bisoprolol pode ocasionar deterioração aguda da condição do paciente, em particular naqueles com doença cardíaca isquêmica.

Doses perdidas

Caso uma tomada seja esquecida, esta deve ser realizada tão logo possível no mesmo dia. Caso contrário, tomar a próxima dose no dia seguinte, no horário habitual.

Uso em presença de insuficiência renal ou hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina > 30ml/min).

Uso em idosos

Normalmente não é necessário ajuste de dose em idosos.

Uso pediátrico

A experiência com este medicamento em uso pediátrico é limitada; desta forma, o emprego em crianças não pode ser recomendado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir. As frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (>1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raras: leucopenia, trombocitopenia.



Muito raros: agranulocitose.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Incomuns: perda de apetite, hiperglicemia, hiperuricemia, distúrbios hidroeletrólíticos (particularmente hipopotassemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia).

Muito raros: alcalose metabólica.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, distúrbios do sono.

Raros: pesadelo, alucinação

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tontura*, cefaleia*.

Distúrbios oculares

Raros: fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado caso o paciente use lentes de contato), distúrbios visuais.

Muito raros: conjuntivite.

Frequência não conhecida: efusão coroidal.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raros: distúrbios da audição.

Distúrbios cardíacos

Incomuns: bradicardia, distúrbios da condução AV, agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente.

Distúrbios vasculares

Comuns: sensação de frio ou dormência nas extremidades.

Incomuns: hipotensão ortostática.

Raros: síncope.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomuns: broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou histórico de doença obstrutiva das vias aéreas.

Raros: rinite alérgica.

Frequência não conhecida: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: queixas gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia, constipação.

Incomuns: dores abdominais.

Muito raros: pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Raros: reações de hipersensibilidade tais como prurido, rubor, erupções cutâneas, fotodermatite, púrpura, urticária e angioedema.

Muito raros: alopecia, lupus eritematoso cutâneo. Betabloqueadores podem provocar ou piorar a psoríase ou induzir erupções semelhantes à psoríase.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomuns: fraqueza muscular, câibras musculares.

Distúrbios da mama e sistema reprodutivo

Raros: disfunção erétil

Distúrbios gerais

Comuns: fadiga*.

Incomuns: astenia.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Muito raros: dor torácica.

Exames de diagnóstico

Incomuns; aumento dos níveis de amilase, aumento reversível da creatina e ureia séricas, aumento dos níveis de triglicerídeos e colesterol, glicosúria.

Raros: aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP).

*Estes sintomas ocorrem, especialmente, no início do tratamento. São geralmente leves e desaparecem na maioria das vezes nas primeiras 1-2 semanas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Câncer da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação cumulativa dose-dependente entre a hidroclorotiazida e CPNM (ver também “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica da hidroclorotiazida**” e “**5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sinais mais comuns esperados com uma superdose de betabloqueador são bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. A experiência com superdose de bisoprolol é limitada, com apenas alguns casos tendo sido reportados. Bradicardia e/ou hipotensão foram observadas. Todos os pacientes se recuperaram. Há uma ampla variação interindividual na sensibilidade a uma única dose alta de bisoprolol, e os pacientes com insuficiência cardíaca são provavelmente muito sensíveis.

O quadro clínico de superdose aguda ou crônica com hidroclorotiazida é caracterizado pela extensão da perda de fluidos e eletrólitos. Os sinais mais comuns são: vertigens, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e hipopotassemia.

Conduta

Em geral, se ocorrer superdose, recomenda-se descontinuação do tratamento com este medicamento e tratamento de suporte e sintomático.

Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável. O grau em que a hidroclorotiazida é removida por hemodiálise não foi estabelecido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

III. DIZERES LEGAIS

MS 1.5649.0004

Farm. Resp.: Karolline Santana Frigato – CRF-SP nº 82.703

Fabricado por:

Unichem Laboratories Limited
Indl. Area, Meerut Road,
Ghaziabad, Uttar Pradesh, Índia

Importado por:

Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida 7 de Setembro nº 1564 – Vila Dirce
09912-010 – Diadema – SP
CNPJ: 05.399.786/0001-85

SAC: 0800 725 5525

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/11/2020.





UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/07/2021	2858065/21-7	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial	VPS	500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 15 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 21 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 30 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X100 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X500 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X1000 (EMB HOSP)
01/12/2021	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Identificação do medicamento	VPS	500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 15 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 21 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 30 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X100 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X500 (EMB HOSP) 500 MG CAP GEL DURA CTBL AL PLAS INC X1000 (EMB HOSP)