hemifumarato de bisoprolol

comprimidos revestidos
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg

Torrent do Brasil Ltda

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

hemifumarato de bisoprolol
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

hemifumarato de bisoprolol
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 1,25 mg: embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de hemifumarato de bisoprolol 1,25 mg contém:
hemifumarato de bisoprolol*.....1,25 mg
(*equivalente a 1,06 mg de bisoprolol base).
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, butil-hidroxianisol, celulose microcristalina, crospovidona, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de hemifumarato de bisoprolol 2,5 mg contém:
hemifumarato de bisoprolol*.....2,5 mg
(*equivalente a 2,12 mg de bisoprolol base).
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, butil-hidroxianisol, celulose microcristalina, crospovidona, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de hemifumarato de bisoprolol 5 mg contém:
hemifumarato de bisoprolol*.....5 mg
(*equivalente a 4,24 mg de bisoprolol base).
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, butil-hidroxianisol, celulose microcristalina, crospovidona, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de hemifumarato de bisoprolol 10 mg contém:
hemifumarato de bisoprolol*.....10 mg
(*equivalente a 8,48 mg de bisoprolol base).
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, butil-hidroxianisol, celulose microcristalina, crospovidona, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemifumarato de bisoprolol de 1,25 mg e hemifumarato de bisoprolol de 2,5 mg:
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos.

Hemifumarato de bisoprolol de 5 mg e hemifumarato de bisoprolol de 10 mg:
Tratamento da hipertensão.
Tratamento da doença cardíaca coronariana (angina pectoris).
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Na hipertensão ou angina pectoris

Os achados em estudos clínicos hemodinâmicos de curto prazo são consistentes com aqueles observados com outros betabloqueadores. Os efeitos hemodinâmicos do bisoprolol são, principalmente, mais devidos a seus efeitos cronotópicos negativos do que a seus efeitos inotrópicos negativos, com poucas mudanças observadas no volume sistólico, na pressão da aurícula direita ou na pressão capilar. Em dose única diária ele possui um efeito seguro, por 24 horas, em pacientes com hipertensão e angina. Em ambas as indicações o bisoprolol é eficiente em até 90% dos casos.

Na insuficiência cardíaca crônica estável

No total, 2.647 pacientes foram incluídos no estudo CIBIS II. Destes, 83% (n = 2.202) pertenciam à classe III da NYHA, e 17% (n = 445), à classe IV da NYHA. Apresentavam insuficiência cardíaca sistólica sintomática estável (fração de ejeção ≤ 35%, baseada em 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% versus 6,3%, redução relativa de 44%) e uma redução do número de episódios de insuficiência cardíaca necessitando de hospitalização (12% versus 17,6%, redução relativa de 36%). Além disso, foi observada melhora significativa do status funcional dos pacientes de acordo com a classificação de NYHA. Durante o início e a fase de titulação do bisoprolol foram observadas hospitalizações devidas à bradicardia (0,53%), hipotensão (0,23%) e descompensação aguda (4,97%), mas estas não foram mais frequentes do que no grupo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). O número de acidentes vasculares cerebrais fatais ou incapacitantes durante o período total do estudo foi de 20 no grupo bisoprolol e 15 no grupo placebo.
O estudo CIBIS III investigou 1.010 pacientes com idade ≥ 65 anos com insuficiência cardíaca crônica de leve a moderada (ICC, NYHA classe II ou III), e fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 35%, que não houvessem recebido tratamento anterior com inibidores da ECA, betabloqueadores ou bloqueadores de receptores de angiotensina. Os pacientes 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 para uma maior frequência de piora da insuficiência cardíaca crônica quando o bisoprolol foi utilizado como tratamento inicial de 6 meses. Na análise per-protocolo não foi comprovada a não inferioridade do tratamento no grupo que iniciou com bisoprolol versus o que iniciou com enalapril, embora as duas estratégias para início do tratamento da insuficiência cardíaca congestiva terem mostrado uma taxa idêntica no objetivo primário combinado morte e hospitalização ao final do estudo (32,4% no grupo que iniciou com bisoprolol versus 33,1% no que iniciou com enalapril, numa avaliação da população per-protocolo) O estudo demonstrou que o bisoprolol pode também ser utilizado em idosos com insuficiência cardíaca crônica leve a moderada.

Referências:
1. Lancaster SG, Sorkin EM. Bisoprolol: uma revisão preliminar de sua farmacodinâmica e propriedades farmacocinéticas, e eficácia terapêutica na hipertensão e angina pectoris. Drugs 1988; 36: 256-85.
2. Johns TE, Lopez LM. Bisoprolol: apenas outro betabloqueador para hipertensão ou angina? Ann Pharmacother 1995; 29: 403-14.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. Insuficiência Cardíaca – Bisoprolol Estudo II (CIBIS-II): um estudo randomizado. Lancet 1999;<0} 353: 9-13.
4. Willenheimer R et al. Efeito na sobrevivência e hospitalização com o início de tratamento para insuficiência cardíaca crônica com Bisoprolol seguido por Enalapril, quando comparado com a sequência oposta. Resultados do Estudo Bisoprolol na Insuficiência Cardíaca III (Cardiac Insuficiency Bisoprolol Study – CIBIS III). Circulation, 2005; 112: 2426-2435.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O bisoprolol é um agente bloqueador seletivo para os receptores $beta_1$, sendo desprovido de ação estimulante intrínseca e de efeito de estabilização de membrana relevante. Apresenta afinidade muito baixa aos receptores $beta_2$ dos músculos lisos dos brônquios e vasos, assim como aos receptores $beta_2$ relacionados com a regulação metabólica. Desta forma, geralmente não se espera que o bisoprolol influencie a resistência das vias aéreas e os efeitos metabólicos mediados por $beta_2$. Sua seletividade $beta_1$ estende-se além da faixa de dosagem terapêutica.

O bisoprolol não possui efeito inotrópico negativo pronunciado.

O bisoprolol alcança seu efeito máximo 3-4 horas após administração oral. A meia-vida plasmática de eliminação de 10-12 horas proporciona 24 horas de eficácia após uma única dose diária.

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

Na administração aguda em pacientes com doença coronária sem insuficiência cardíaca crônica, o bisoprolol reduz a frequência cardíaca e o volume de ejeção, reduzindo assim o débito cardíaco e o consumo de oxigênio. Na administração crônica, a resistência periférica, inicialmente elevada, diminuiu. Entre outras ações, a redução da atividade renina no plasma é discutida como sendo um mecanismo de ação subjacente ao efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

O bisoprolol diminui a resposta à atividade simpaticoadrenérgica por meio de bloqueio dos beta-receptores cardíacos. Isto causa uma diminuição na frequência cardíaca e na contratilidade, com consequente redução do consumo de oxigênio por parte do miocárdio, o qual consiste no efeito desejado na angina pectoris com doença coronária subjacente.

Propriedades farmacocinéticas

O bisoprolol possui cinética linear, independente da idade.

Absorção

O bisoprolol é quase completamente absorvido (> 90%) a partir do trato gastrointestinal e, devido ao reduzido efeito de primeira passagem (aproximadamente 10%), possui biodisponibilidade absoluta de cerca de 90% após a administração oral.

Distribuição

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

Metabolismo e eliminação
O bisoprolol é eliminado do organismo mediante duas vias de depuração igualmente eficazes: 50% da substância é transformada pelo fígado em metabolitos inativos, que são excretados pelos rins. Os 50% restantes são excretados pelos rins sob forma de substância inalterada. Assim, o bisoprolol normalmente não exige ajuste de dose em pacientes com distúrbios leves ou moderados das funções hepática ou renal. O clearance total do fármaco é de aproximadamente 15 L/h. A meia-vida de eliminação plasmática é de 10-12 horas.

Farmacocinéticas em populações especiais
Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA estágio III) os níveis plasmáticos do bisoprolol são mais altos e a meia-vida é prolongada quando em comparação com voluntários sadios. A concentração plasmática máxima no estado estável é 64±21 ng/mL com uma dose diária de 10 mg, sendo a meia-vida de 17±5 horas. Não foi estudada a farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável e com prejuízo concomitante das funções renais ou hepáticas.

Dados não-clínicos de segurança
Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade ou carcinogenecidade. Toxicidade na reprodução: em estudos toxicológicos de reprodução, o bisoprolol não influenciou a fertilidade e a performance geral de reprodução. Da mesma forma que outros betabloqueadores, o bisoprolol causou toxicidade materna (diminuição da quantidade de alimentos ingeridos e diminuição do peso corporal) e toxicidade embrio/fetal (aumento da incidência de reabsorções, peso reduzido ao nascimento e retardamento do desenvolvimento físico) em doses elevadas, porém não se mostrou teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O bisoprolol é contraindicado em pacientes com:
- insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requeiram terapêutica inotrópica I.V;
- choque cardiogênico;
- bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (sem marcapasso);
- síndrome do nó sinusal;
- bloqueio sinoatrial;
- bradicardia sintomática;
- hipotensão sintomática;
- asma brônquica grave;
- formas graves de doença arterial obstrutiva periférica ou síndrome de Raynaud;
- feocromocitoma não tratado;
- acidose metabólica;
- hipersensibilidade ao bisoprolol ou a qualquer dos excipientes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol deve ser iniciado com uma etapa especial de titulação.
O início do tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol necessita de acompanhamento regular.

Especialmente em pacientes com doença coronariana isquêmica, o término do tratamento com bisoprolol não pode ser realizado abruptamente, a menos que claramente indicado, uma vez que pode ocasionar um agravamento transitório da condição cardíaca.

Não existe experiência com o uso do bisoprolol no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes portadores das seguintes doenças e condições:
- diabetes mellitus insulino-dependente (tipo I);
- insuficiência renal grave (creatinina sérica ≥ 300 micromol/L);
- insuficiência hepática grave;
- cardiomiopatia restritiva;
- doença cardíaca congênita;
- doença valvular orgânica hemodinamicamente significativa;
- infarto do miocárdio ocorrido no período de três meses.

O bisoprolol deve ser utilizado com especial cautela em casos de:
- 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;
- terapia de dessensibilização em andamento (conforme ocorre com outros betabloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade em relação aos alérgenos quanto a gravidade de reações anafiláticas. O tratamento com epinefrina pode nem sempre proporcionar o efeito terapêutico esperado);
- bloqueio AV de primeiro grau;
- angina de Prinzmetal: foram observados casos de vasoespasmo 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).

Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase somente devem receber betabloqueadores (como o bisoprolol) após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.

Sintomas de tireotoxicose podem ser mascarados sob tratamento com bisoprolol.

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

Em pacientes submetidos à anestesia geral, o betabloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante indução e entubação e o período pós-operatório. Normalmente recomenda-se que se mantenha o betabloqueio no período pré-operatório. O anestesista deve estar ciente do betabloqueio devido a interações potenciais com outros medicamentos, resultando em bradiarritimias, 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 ($beta_1$) 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, hemifumarato de bisoprolol pode ser usado com cautela. Na asma brônquica ou em outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, que podem causar sintomas, indica-se terapia

broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer aumento ocasional na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos, requerendo uma dose maior de estimulantes $beta_2$.

Gravidez e lactação
Gravidez
Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
O bisoprolol tem efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, bloqueadores dos beta-adrenoreceptores 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 (ex: hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Se for necessário efetuar tratamento com bloqueadores dos beta-adrenoreceptores é preferível utilizar bloqueadores seletivos dos adrenoreceptores $beta_1$.
O hemifumarato de bisoprolol não está recomendado durante a gravidez a não ser que seja estritamente necessário. Se o tratamento for considerado necessário, recomenda-se a monitorização do fluxo sanguíneo uteroplacentário e do crescimento fetal. Em caso de efeitos prejudiciais durante a gravidez ou no feto recomenda-se que sejam 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.

Categoria de risco: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não existem dados disponíveis sobre a excreção do bisoprolol no leite humano ou sobre a segurança da exposição dos recém-nascidos ao bisoprolol. Assim, não se recomenda a administração de hemifumarato de bisoprolol durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento e no caso de troca da medicação, assim como na administração concomitante com o álcool.
Em um estudo com pacientes coronoariopatas, o bisoprolol não prejudicou o desempenho ao dirigir. Entretanto, devido às variações individuais nas respostas ao medicamento, a capacidade para dirigir ou para operar maquinário pode ser prejudicada.

Atenção: hemifumarato de bisoprolol 1,25 mg e hemifumarato de bisoprolol 2,5 mg contêm o corante dióxido de titânio, hemifumarato de bisoprolol 5 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo, hemifumarato de bisoprolol 10 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Associações não recomendadas
Tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável
- Antiarrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): o efeito sobre o tempo da condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Todas as indicações
- Antagonistas de cálcio do tipo verapamil e, em um menor grau, do tipo diltiazem: efeito negativo na contratilidade e na condução atrioventricular. A administração intravenosa de

verapamil em pacientes sob tratamento com betabloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e a um bloqueio atrioventricular.
- Agentes anti-hipertensivos com ação central (ex. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): o uso concomitante de fármacos anti-hipertensivos de ação central pode diminuir ainda mais o tônus simpático central e assim conduzir a uma diminuição da frequência e do débito cardíaco e a uma vasodilatação. A interrupção abrupta pode aumentar o risco de hipertensão de rebote.

Associações a serem empregadas com cautela
Tratamento de hipertensão ou da doença cardíaca coronariana (angina pectoris)
- Antiarrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): o efeito sobre o tempo da condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Todas as indicações
- A utilização concomitante pode aumentar o risco de hipotensão; não se pode excluir aumento do risco de uma maior deterioração da função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Agentes antiarrítmicos classe III (ex. amiodarona): o efeito sobre o tempo da condução atrioventricular pode ser potencializado.
- Fármacos parassimpatomiméticos: o uso concomitante pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.
- Betabloqueadores tópicos (ex: colírios para tratamento de glaucoma): podem ter efeitos aditivos nos efeitos sistêmicos de bisoprolol.
- Insulina e antidiabéticos orais: aumento do efeito hipoglicemiante. O bloqueio dos beta-adrenorreceptores pode mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- Anestésicos: atenuação da taquicardia reflexa e aumento do risco de hipotensão.
- Glicosídeos digitálicos: aumento no tempo de condução atrioventricular, redução da frequência cardíaca.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): podem reduzir o efeito hipotensor do bisoprolol.
- Agentes betassimpatomiméticos (ex.: isoprenalina, dobutamina): a associação com o bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os fármacos.
- Agentes simpaticomiméticos que ativam adrenorreceptores alfa e beta (ex.: norepinefrina, epinefrina): a associação de bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstritores destes medicamentos mediados pelos alfa-adrenorreceptores, ocasionando aumento da pressão arterial e exacerbação da claudicação intermitente. Tais interações são consideradas mais prováveis com betabloqueadores não seletivos.
- Agentes anti-hipertensivos e outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial (ex. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazidas): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão.

Associações a serem consideradas
- Mefloquina: risco aumentado de bradicardia.
- Inibidores de monoamina oxidase (exceto inibidores MAO-B): efeito hipotensor intensificado dos betabloqueadores, mas também risco de crise hipertensiva.
- 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

hemifumarato de bisoprolol 1,25 mg: comprimido revestido, branco a quase branco, redondo, biconvexo, plano de ambos os lados.
hemifumarato de bisoprolol 2,5 mg: comprimido revestido, branco a quase branco, redondo, biconvexo e sulcado de um lado e plano do outro lado.
hemifumarato de bisoprolol 5 mg: comprimido revestido, amarelo claro, redondo e sulcado em cruz em ambos os lados.
hemifumarato de bisoprolol 10 mg: comprimido revestido, laranja claro, redondo e sulcado em cruz em ambos os lados.

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, via oral, pela manhã, antes, durante ou após o café da manhã.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Tratamento de hipertensão ou angina pectoris
Adultos: Para ambas as indicações a dosagem é 5 mg uma vez ao dia. Caso seja necessário, a dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia.
A dose máxima recomendada é 20 mg uma vez ao dia.
Em todos os casos a dosagem deve ser ajustada individualmente, em particular de acordo com a frequência cardíaca e o sucesso terapêutico.

Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável
Os pacientes devem estar estáveis (sem insuficiência aguda) quando for iniciado o tratamento com bisoprolol. Piora transitória da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia podem ocorrer durante o período de titulação e após. O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com o bisoprolol requer uma fase de titulação.

É recomendado que o médico assistente tenha experiência no tratamento de insuficiência cardíaca crônica.

O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol deve ser iniciado com uma titulação gradual, de acordo com as etapas descritas abaixo. Durante a fase de titulação, o aumento da dose dependerá da tolerância do paciente à dose que está sendo administrada.

Fase de titulação
A dose inicial recomendada é 1,25 mg uma vez ao dia. Dependendo da tolerância individual, a dose é gradualmente aumentada para 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg uma vez ao dia, de acordo com o esquema de titulação abaixo. O tratamento deve ser mantido com uma dose mais baixa, caso um aumento de dose não seja bem tolerado.

- 1ª semana: 1,25 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para:
- 2ª semana: 2,5 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para:
- 3ª semana: 3,75 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para:
- 4ª a 7ª semana: 5 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para:
- 8ª a 11ª semana: 7,5 mg uma vez ao dia; caso bem tolerado aumentar para:
- 12ª semana em diante: 10 mg uma vez ao dia, como manutenção do tratamento.

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

Recomenda-se monitoramento cuidadoso dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e de sintomas de agravamento da insuficiência cardíaca durante a fase de titulação.

Modificação do tratamento
Caso a dose máxima recomendada não seja bem tolerada, a redução gradual da dosagem deve ser considerada. No caso de piora transitória da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia, recomenda-se a reconsideração de dosagem da medicação concomitante. Também pode ser necessário baixar temporariamente a dose de bisoprolol, ou considerar sua descontinuação. A reintrodução e/ou retitulação do bisoprolol deve sempre ser considerada quando o paciente se tornar novamente estável.

Duração do tratamento para todas as indicações
O tratamento com o bisoprolol é geralmente de longa duração. O tratamento não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que isso pode levar a uma piora transitória de condição. Especialmente em pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento não deve ser descontinuado subitamente. Recomenda-se a redução gradual da dosagem.

Uso em presença de insuficiência renal ou hepática
Na hipertensão ou angina pectoris
Normalmente não é necessário efetuar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal ou hepática de grau leve a moderado. Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 20 ml/min) e em pacientes com distúrbios graves da função hepática, recomenda-se não exceder uma dose diária de 10 mg de hemifumarato de bisoprolol. A experiência com o uso de bisoprolol em pacientes em diálise renal é limitada; entretanto, não há evidência de que seja necessário alterar o regime posológico.

Na insuficiência cardíaca crônica estável
Não há informação a respeito da farmacocinética do bisoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e insuficiência hepática ou renal. Assim, a titulação das doses deve ser efetuada com cautela adicional nestes casos.

Uso em idosos
Não é necessário ajuste de dosagem.

Uso pediátrico
Não há experiência com o uso pediátrico do bisoprolol; 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 (≥ 10%), comuns (≥ 1% e < 10%), incomuns (≥ 0,1% e < 1%), raras (≥ 0,01% e < 0,1%), muito raras (< 0,01%), frequência não conhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios cardíacos
Muito comuns: bradicardia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica).
Comuns: piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica).
Incomuns: distúrbios da condução AV; bradicardia (em pacientes com hipertensão ou angina pectoris); agravamento de insuficiência cardíaca preexistente (em pacientes com hipertensão ou angina pectoris).

Exames de diagnóstico
Raros: aumento dos triglicerídeos, aumento das enzimas hepáticas (ALAT, ASAT).

Distúrbios do sistema nervoso
Comuns: tontura*, cefaleia*.

Distúrbios oculares
Raros: fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado caso o paciente use lentes de contato).
Muito raras: conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e labirinto
Raros: distúrbios da audição.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Incomuns: broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou histórico de doença obstrutiva das vias aéreas.
Raros: rinite alérgica.

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

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Raros: reações de hipersensibilidade tais como prurido, rubor, erupções cutâneas e angioedema.
Muito raros: alopecia. Betabloqueadores podem provocar ou piorar psoríase ou induzir erupções semelhantes à psoríase.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Incomuns: fraqueza muscular, cãibras musculares.

Distúrbios vasculares
Comuns: sensação de frio ou dormência nas extremidades, hipotensão (especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca).
Frequência não conhecida: síncope.

Distúrbios gerais
Comuns: astenia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica), fadiga*.
Incomuns: astenia (em pacientes com hipertensão ou angina pectoris).

Distúrbios hepatobiliares
Raros: hepatite.

Distúrbios da mama e sistema reprodutivo
Raros: disfunção erétil.

Distúrbios psiquiátricos
Incomuns: depressão, distúrbios do sono.
Raros: pesadelo, alucinação.

*Estes sintomas ocorrem especialmente no início do tratamento. São geralmente leves e desaparecem na maioria das vezes nas primeiras 1-2 semanas (aplica-se somente a pacientes com hipertensão ou angina pectoris).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

Em geral, quando ocorre uma situação de superdose, recomenda-se interromper o uso do bisoprolol e iniciar tratamento sintomático e de suporte. Com base nas ações farmacológicas esperadas e nas recomendações para outros betabloqueadores, as seguintes medidas gerais de suporte podem ser consideradas, quando julgadas necessárias do ponto de vista clínico:

- Bradicardia: administrar atropina intravenosa. Caso a resposta seja inadequada, pode-se administrar cautelosamente isoprenalina ou outro agente com propriedades cronotrópicas positivas. Em algumas circunstâncias, pode ser necessária a inserção de marcapasso transvenoso.
- Hipotensão: devem ser administrados fluidos intravenosos e vasopressores. Glucagon intravenoso pode ser útil.
- Bloqueio AV (segundo ou terceiro grau): os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados com infusão de isoprenalina ou marcapasso temporário.
- Agravamento agudo de insuficiência cardíaca: administrar diuréticos IV, agentes inotrópicos, agentes vasodilatadores.
- Broncoespasmo: administrar terapia broncodilatadora como isoprenalina, medicamentos simpatomiméticos $beta_2$ e/ou aminofilina.
- Hipoglicemia: administrar glicose IV.

Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0525.0078

Produzido por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Ahmedabad – Mehsana Highway - Taluka-Kadi, District Mehsana, Indrad 382721 Gujarat - Índia

Importado e Registrado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Av. Tamboré, 1180 – Módulos A4 e A5
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/08/2026.

SAC: 0800.7708818



BU-06

Anexo B
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	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula[21]**	**Versões (VP/VPS)[22]**	**Apresentações relacionadas[23]**
Versão Atual	Versão Atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: Composição III- Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
02/02/2026	0104756/26-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais VPS: 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
07/08/2025	1016670/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais VPS: 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.

04/05/2022	2673515/22-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229427/22-7	AFE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora-endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
13/05/2021	1849825/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-		VPS: Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
10/07/2020	2228963/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
10/07/2020	2227871/20-1	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de texto de bula no bulário eletrônico da Anvisa.	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.