

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Concor 10 Plus 10 mg + 25 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de bisoprolol fumarato e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimidos em forma de coração, com cor lilás, biconvexos e ranhurados em ambas as faces.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

As combinações fixas de dose (fumarato de bisoprolol 10 mg/hidroclorotiazida 25 mg) estão indicadas em doentes cuja tensão arterial não seja controlada adequadamente com fumarato de bisoprolol ou hidroclorotiazida, em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A combinação fixa de dose deve ser administrada em doentes cuja tensão arterial não esteja a ser adequadamente controlada com fumarato de bisoprolol 10 mg ou com hidroclorotiazida 25 mg, em monoterapia.

A titulação individual de dose com cada uma das substâncias pode ser recomendada. Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada a alteração da monoterapia para a combinação fixa.

Compromisso renal

Em caso de coexistência de disfunção renal ligeira a moderada, a eliminação da hidroclorotiazida está diminuída, devendo-se preferir a dose mais baixa do medicamento (ver também secção 4.4).

População idosa

Normalmente, não é necessário um ajuste da posologia.

População pediátrica

Não existe experiência com bisoprolol/hidroclorotiazida em doentes pediátricos, pelo que não se recomenda o seu uso nesta população.

Modo de administração

Os comprimidos de Concor 10 Plus devem ser tomados de manhã, com ou sem alimentos. Devem ser engolidos com um pouco de líquido e não devem ser mastigados.

Duração do tratamento

Após uma terapêutica de longo prazo – principalmente em caso de doença isquémica cardíaca – o medicamento deve ser descontinuado gradualmente (tomar metade da dose durante 7-10 dias), uma vez que a suspensão repentina pode levar a uma alteração do estado dos doentes.

4.3 Contraindicações

Este medicamento é contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade ao bisoprolol, hidroclorotiazida, a outras tiazidas, sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca, que requerem uma terapêutica inotrópica intravenosa;
- choque cardiogénico;
- bloqueio AV de segundo ou terceiro grau (sem pacemaker);
- doença do nódulo sinusal;
- bloqueio sinoauricular;
- bradicardia sintomática;
- asma brônquica grave;
- formas graves de doença arterial oclusiva periférica e formas graves de síndrome de Raynaud;
- feocromocitoma não tratado (ver secção 4.4);
- acidose metabólica;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min);
- insuficiência hepática grave;
- hipocaliemia refractária;
- hiponatremia grave;
- hipercalcemia;
- gota.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 de agravamento da condição cardíaca especialmente em doentes com doença isquémica cardíaca (ver secção 4.2).

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com:

- insuficiência cardíaca concomitante;
- diabetes mellitus, com grandes flutuações nos valores de glicose sanguínea; os sintomas de hipoglicemia (por exemplo, taquicardia, palpitações ou sudação) podem ser mascarados;
- jejum prolongado;
- bloqueio AV de 1º grau;
- angina de Prinzmetal; Foram observados casos de vasoespasmos coronários. 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 especialmente, durante o início da terapêutica;
- hipovolemia;
- insuficiência da função hepática.

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 imperiosas para a sua utilização. Quando existem tais razões, Concor 10 Plus pode ser utilizado com precaução. Na asma brônquica ou outras patologias pulmonares obstrutivas crónicas, as quais podem originar sintomas específicos, deve ser administrada, concomitantemente, terapêutica broncodilatadora. Ocasionalmente, pode ocorrer um aumento da resistência aérea das vias respiratórias em doentes asmáticos, por conseguinte, pode ser necessário aumentar a dose dos agonistas dos receptores adrenérgicos beta-2.

Devido à hidroclorotiazida, a administração contínua, a longo prazo, deste medicamento, pode originar alterações no equilíbrio eletrolítico e de fluidos, especialmente hipocaliemia e hiponatremia, seguido de hipomagnesiemia e hipocloremia, bem como hipercalcemia. A hipocaliemia facilita o desenvolvimento de arritmias graves, principalmente torsade de pointes, que pode ser fatal.

Durante a terapêutica a longo prazo com este medicamento recomenda-se a monitorização dos eletrólitos séricos (especialmente, potássio, sódio, cálcio), creatinina e ureia, lípidos séricos (colesterol e triglicéridos), ácido úrico e glicemia.

Tal como outros bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade aos alergenos como a gravidade das reações anafiláticas. Esta situação também se aplica à terapêutica dessensibilizadora. O tratamento com adrenalina nem sempre origina o efeito terapêutico esperado.

Doentes com psoríase ou com uma história de psoríase devem ser tratados com bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta (como 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 recetores adrenérgicos alfa.

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

Em situações de anestesia geral, o bloqueio beta reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e intubação, bem como no período pós-operatório. Normalmente recomenda-se a continuação do bloqueio beta no período peri-operatório. O anestesista deve ter em atenção o bloqueio beta uma vez que podem ocorrer eventuais interações com outros medicamentos, resultando em bradiarritmias, taquicardia reflexa atenuada e diminuição da capacidade reflexa para compensar a perda de sangue. Caso seja necessário interromper a terapêutica com o bloqueador dos recetores adrenérgicos beta antes da cirurgia, tal deve ser feito de forma gradual e até cerca de 48 horas antes da anestesia.

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

Em doentes com hiperuricemia o risco de episódios de gota pode estar aumentado.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:
A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem dentro de horas ou semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda de visão permanente. O tratamento primário consiste em descontinuar a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

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 auriculo-ventricular. A administração intravenosa de verapamilo em doentes em tratamento com bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta pode conduzir a uma hipotensão profunda e a um bloqueio auriculoventricular.

Fármacos anti-hipertensores com ação central (como por exemplo clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): O uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores com ação central pode conduzir a uma diminuição da frequência e do débito cardíaco e a uma vasodilatação. A interrupção abrupta, especialmente se anterior à descontinuação do bloqueador dos recetores adrenérgicos beta, pode aumentar o risco de "hipertensão rebound".

Lítio: O Concor 10 Plus pode intensificar o efeito cardiotoxico e neurotóxico do lítio, causados pela diminuição da excreção de lítio.

Associações a utilizar com precaução:

Antagonistas dos canais de cálcio, do tipo dihidropiridina (por exemplo nifedipina, amlodipina): O uso 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 inibidores da enzima de conversão da angiotensina (por exemplo captopril, enalapril), antagonistas da angiotensina II: Risco de diminuição significativa

da tensão arterial e/ou insuficiência renal aguda, no início do tratamento em doentes com depleção de sódio pré-existente (em particular doentes com estenose arterial renal). Se uma terapia diurética anterior levou a uma depleção de sódio, deve-se interromper o diurético 3 dias antes de se iniciar o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ou iniciar o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina em dose baixa.

Medicamentos antiarrítmicos de classe I (por exemplo disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): O efeito sobre o tempo de condução auriculo-ventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Medicamentos antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona): O efeito no tempo de condução auriculo-ventricular pode ser potenciado.

Medicamentos antiarrítmicos que podem causar torsade de pointes (fármacos de classe IA, por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida, e de classe III, por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida): A hipocaliemia pode facilitar a ocorrência de torsade de pointes.

Medicamentos parassimpaticomiméticos (incluindo tacrina e galantimina): O uso concomitante pode aumentar o tempo de condução auriculo-ventricular e o risco de bradicardia.

Os bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta de administração tópica, incluindo gotas oftálmicas para o tratamento do glaucoma, podem ter efeitos aditivos sistémicos.

Insulina e medicamentos antidiabéticos orais: Aumento do efeito hipoglicemiante. O bloqueio de beta-adrenorecetores pode mascarar os sintomas da hipoglicemia.

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

Glicosídeos digitálicos: Prolongamento do tempo de condução auriculo-ventricular, diminuição da frequência cardíaca. Se se desenvolver hipocaliemia e/ou hipomagnesiemia durante o tratamento com o Concor 10 Plus, o miocárdio pode revelar sensibilidade aumentada aos glicosídeos cardíacos, levando a um potenciamento dos seus efeitos e reações adversas.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Os AINEs podem reduzir o efeito hipotensor do bisoprolol. Em doentes que desenvolvam hipovolemia, a administração concomitante com anti-inflamatórios não esteroides pode desencadear insuficiência renal aguda.

Medicamentos simpaticomiméticos dos recetores adrenérgicos beta (isoprenalina, dobutamina): A associação com bisoprolol pode diminuir o efeito de ambos os fármacos.

Medicamentos simpaticomiméticos que ativam tanto os alfa como os beta-adrenoreceptores (por exemplo, norepinefrina e epinefrina): A associação com o bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstritores destes medicamentos, mediados pelo alfa-adrenoreceptor, conduzindo a um aumento da tensão arterial e a uma exacerbação da claudicação intermitente. Considera-se que estas interações acontecem mais frequentemente com os bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta não seletivos.

O efeito de agentes que diminuem o ácido pode ser atenuado pela administração concomitante com o Concor 10 Plus.

O uso simultâneo de Concor 10 Plus com medicamentos depletors de potássio (por exemplo, corticosteroides, corticotrofina (ACTH), carbenoxolona, anfotericina B, furosemida ou laxantes) pode aumentar as perdas de potássio.

Colestiramina, colestipol: Reduz a absorção da hidroclorotiazida.

Metildopa: Em casos isolados, foi descrita hemólise devida à formação de anticorpos à hidroclorotiazida.

A utilização concomitante com outros agentes hipertensores ou outros medicamentos com potencial para reduzir a tensão arterial (por exemplo antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) pode aumentar o risco de hipotensão.

Medicamentos não antiarrítmicos que podem induzir torsades de pointes (por exemplo, astemizole, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina): A hipocaliemia pode facilitar a ocorrência de torsades de pointes.

Associações a considerar:

Mefloquina: Risco aumentado de bradicardia.

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

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 recetores adrenérgicos beta reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado a um atraso no crescimento do feto, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ocorrer efeitos adversos (por exemplo hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido.

Quando for necessário o tratamento com bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta, é preferível utilizar os beta-1 seletivos.

Os diuréticos podem causar isquemia feto-placentária com o esperado risco de hipotrofia fetal.

Suspeita-se que a hidroclorotiazida possa causar trombocitopenia em recém-nascidos.

Concor 10 Plus não deve ser usado durante a gravidez.

Amamentação

Concor 10 Plus não é recomendado em mulheres a amamentar, uma vez que o bisoprolol pode e a hidroclorotiazida é excretada no leite materno em quantidades mínimas. A hidroclorotiazida pode inibir a produção de leite.

Fertilidade

Para a associação, não são conhecidos dados na fertilidade em humanos. Em estudos com animais o bisoprolol ou a hidroclorotiazida não tiveram influência na fertilidade ou no desempenho geral da reprodução.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

De forma geral, os efeitos de Concor 10 Plus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, devido à variação individual de reações ao tratamento, a capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas pode ser diminuída. Este facto deverá ser tido em consideração particularmente no início do tratamento, ou após alteração da medicação, ou em caso de administração concomitante com o álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

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 ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos):

Desconhecido: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raros: agranulocitose.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiperglicemia, hiperuricemia, alterações dos fluidos e hemostase eletrolítica (principalmente hipocaliemia e hiponatremia, hipomagnesiemia e hipocloremia, assim como hipercalcemia).

Pouco frequentes: perda de apetite.

Muito raros: alcalose metabólica.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: depressão, perturbações do sono.

Raros: pesadelos, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: vertigens*, cefaleias*.

Afeções oculares:

Raros: redução do fluxo lacrimal (a ter em consideração no caso de o doente usar lentes de contacto), perturbações visuais.

Muito raros: conjuntivite.

Frequência desconhecida: efusão coroidal.

Afeções do ouvido e do labirinto:

Raros: perturbações da audição.

Cardiopatias:

Pouco frequentes: bradicardia, alterações da condução auriculo-ventricular, agravamento da insuficiência cardíaca.

Vasculopatias:

Frequentes: sensação de frio ou adormecimento das extremidades.

Pouco frequentes: hipotensão ortostática.

Raros: síncope.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: broncospasmo em doentes com asma brônquica ou antecedentes de patologia obstrutiva das vias respiratórias.

Raros: rinite alérgica.

Desconhecido: Doença pulmonar intersticial.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: queixas gastrointestinais tais como náuseas, vómitos, diarreia, obstipação.

Pouco frequentes: dores abdominais, pancreatite.

Afeções hepatobiliares:

Raros: hepatite, icterícia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raros: reações de hipersensibilidade tais como prurido, rubor, erupção cutânea, exantema fotoalérgico, púrpura, urticária.

Muito raros: alopecia, lúpus eritematoso cutâneo. Os bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta podem provocar ou agravar a psoríase ou induzir um rash idêntico à psoríase.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: fraqueza muscular, câibras.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Raros: disfunção erétil.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: fadiga*.

Pouco frequentes: astenia.

Muito raros: dor no peito.

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: aumento dos triglicéridos e do colesterol, glicosúria.

Pouco frequentes: aumento da amilase, aumento reversível da creatinina sérica e da ureia.

Raros: aumento das enzimas hepáticas (AST e ALT).

* Estes sintomas aparecem, normalmente, no início do tratamento. Geralmente são moderados e costumam desaparecer ao fim de 1-2 semanas.

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sinais mais comuns esperados com a sobredosagem com um bloqueador dos recetores adrenérgicos beta são bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. Existe uma grande variação interindividual na sensibilidade para uma dose única elevada de bisoprolol e doentes com insuficiência cardíaca são provavelmente muito sensíveis.

O quadro clínico numa sobredosagem aguda ou crónica de hidroclorotiazida é caracterizado pela extensão de perda de fluidos e eletrólitos. Os sinais mais comuns são tonturas, náuseas, sonolência, hipovolemia, hipotensão, hipocaliemia.

Tratamento

De um modo geral, se ocorrer uma sobredosagem, recomenda-se a descontinuação de Concor 10 Plus e tratamento de suporte e sintomático.

Dados limitados sugerem que o bisoprolol é mal dialisável. Não foi estabelecido o grau em que a hidroclorotiazida é removida por hemodiálise.

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: C07BB07

Bisoprolol

O bisoprolol é um bloqueador dos recetores adrenérgicos beta que ocupa uma posição intermédia no que diz respeito à lipofilia/hidrofília. O bisoprolol é altamente seletivo do recetor adrenérgico beta-1 ("cardioseletivo"), destituído de atividade simpaticomimética intrínseca e que não apresenta uma atividade relevante de estabilização da membrana.

Através do bloqueio dos recetores beta cardíacos, o bisoprolol diminui a resposta à atividade simpaticoadrenérgica. Isto provoca uma diminuição na frequência cardíaca e na contratilidade, reduzindo o consumo de oxigénio pelo miocárdio.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um derivado benzotiadizínico que, como ação primária, aumenta a excreção de eletrólitos e secundariamente aumenta o fluxo urinário por retenção osmótica de água.

A hidroclorotiazida inibe, predominantemente, a absorção de sódio no túbulo distal, de modo que um máximo de 15% de sódio que sofre filtração glomerular pode ser

excretado. A quantidade de cloretos excretados corresponde, aproximadamente, à do sódio excretado.

A hidroclorotiazida também provoca um aumento na excreção de potássio, que é essencialmente determinada pela excreção de potássio no túbulo distal e no tubo coletor (troca aumentada entre os iões sódio e potássio). O efeito saluriético e diurético da hidroclorotiazida não é influenciado, de um modo apreciável, pela acidose ou alcalose.

A taxa de filtração glomerular é inicialmente diminuída a uma ligeira quantidade. Durante a terapêutica a longo prazo com hidroclorotiazida, a excreção renal de cálcio é reduzida, pelo que pode originar hipercalcemia.

A hidroclorotiazida reduz a resistência periférica devido ao relaxamento do músculo liso vascular.

Em doentes com insuficiência renal crónica (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min e/ou creatinina sérica acima de 1,8 mg/100 ml) a hidroclorotiazida é praticamente ineficaz. Em doentes com diabetes insípida renal e diabetes insípida sensível à vasopressina (ADH), a hidroclorotiazida tem um efeito antidiurético.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy). Foi demonstrada uma associação dose-resposta 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 HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Bisoprolol

A biodisponibilidade do bisoprolol é de cerca de 90%. O bisoprolol é absorvido quase completamente ($> 90\%$) a partir do trato gastrointestinal. Tendo também em consideração o fraco efeito de primeira passagem no fígado ($< 10\%$), a biodisponibilidade absoluta é de 88%. O bisoprolol pode ser tomado com o estômago vazio ou com o pequeno-almoço, sem qualquer alteração na absorção ou na biodisponibilidade. A ligação do bisoprolol às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%. As alterações patofisiológicas nas proteínas plasmáticas, tais como as glicoproteínas α_1 , não produzem efeito na farmacocinética do bisoprolol. As concentrações máximas

plasmáticas são normalmente medidas 1-3 horas após a administração. O bisoprolol é apenas moderadamente lipofílico, ligando-se fracamente às proteínas plasmáticas, sendo o seu volume de distribuição de 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

O bisoprolol é removido do organismo por duas vias de depuração igualmente efetivas: metade é transformado no fígado em metabolitos inativos, com excreção desses metabolitos pelos rins, e a outra metade é excretada inalterada pelos rins. A semivida de eliminação plasmática é 10-12 horas. A C_{max} e os valores de AUC do bisoprolol no estado estacionário são bioequivalentes na associação fixa com a hidroclorotiazida e sem associação.

Hidroclorotiazida

Após a administração oral, cerca de 80% da hidroclorotiazida é absorvida através do trato gastrointestinal. A disponibilidade sistêmica é de $71 \pm 15\%$.

A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 64%; o volume de distribuição relativo é de 0,5-1,1 l/Kg.

Em humanos saudáveis, mais de 95% da hidroclorotiazida é excretada inalterada pelos rins.

Com a função renal normal, a semivida de eliminação é de 2,5 horas. As concentrações máximas plasmáticas são medidas normalmente após 2-5 horas. Este período de tempo aumenta quando a função renal está alterada e é de cerca de 20 horas em doentes com insuficiência renal terminal.

O efeito diurético verifica-se em 1-2 horas e dura 10-12 horas, dependendo da dose: o efeito anti-hipertensivo dura mais de 24 horas.

5.3 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 bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta, o bisoprolol em elevadas doses demonstrou, em experiências animais, causar efeitos tóxicos na mãe (diminuição da ingestão de alimentos e diminuição de peso corporal) e no embrião/feto (aumento da reabsorção tardia, diminuição do peso do feto à nascença, atraso no desenvolvimento físico até ao fim do aleitamento). No entanto, tanto o bisoprolol como a hidroclorotiazida não são teratogénicos. Não houve aumento na toxicidade quando ambos os componentes foram dados em associação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina

Amido de milho

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Revestimento:

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Dimeticone

Polietilenoglicol 400

Dióxido de titânio (E171)

Hidroxipropilmetilcelulose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14, 20, 28 e 60 comprimidos acondicionados em blisters de PVC/folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck, S.A.
Edifício DUO Miraflores
Alameda Fernão Lopes, nº 12, 4º B
1495-190 Algés
Tel.: 213613500
Fax: 213613665

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4624185 - 14 comprimidos revestidos, 10 mg + 25 mg, blister de PVC/
folha de alumínio
Nº de registo: 3643483 - 20 comprimidos revestidos, 10 mg + 25 mg, blister de PVC/
folha de alumínio
Nº de registo: 4624284 - 28 comprimidos revestidos, 10 mg + 25 mg, blister de PVC/
folha de alumínio
Nº de registo: 2200087 - 60 comprimidos revestidos, 10 mg + 25 mg, blister de PVC/
folha de alumínio

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

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 1993
Data da última renovação: 30 de novembro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO