IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
MERCK S/A
Biconcor
fumarato de bisoprolol/ hidroclorotiazida

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Embalagem com 30 comprimidos revestidos

Uso Oral

Uso Adulto

Cada comprimido revestido contém:

Biconcor® 2.5/ 6.25
Fumarato de bisprolol 2,5 mg / hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado, crospovidona, fosfato de cálcio dibásico anidro, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Opadry amarelo

Biconcor® 5/ 6.25
Fumarato de bisprolol 5mg/ hidroclorotiazida 6,25mg
Excipientes: amido de milho, fosfato de cálcio dibásico anidro, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, Opadry rosa

Biconcor® 10/ 6.25
Fumarato de bisprolol 10 mg/ hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: amido de milho, fosfato de cálcio dibásico anidro, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, Opadry branco

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Biconcor® é uma combinação de um beta-bloqueador (medicamento usado para pressão alta, algumas doenças cardíacas e alguns colírios) com um diurético (substância que estimula a eliminação de urina), usado para baixar a pressão arterial de pessoas com hipertensão (pressão alta).

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?
Hipertensão arterial.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações
Biconcor® é contra-indicado para pacientes com**:**

- hipersensibilidade ao bisoprolol, hidroclorotiazida, outras tiazidas, sulfonamidas ou aqualquer um dos excipientes.
- Insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de insuficiência cardíaca descompensada que requeira terapia inotrópica intravenosa
- choque cardiogênico
- bloqueio AV de II e III graus (sem marca passo)
- doença do nó sinusal
- bloqueio sinoatrial
- bradicardia sintomática
- asma brônquica severa ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa
- formas severas da Síndrome de Raynaud ou formas severas de doença arterial oclusiva periférica
- feocromocitoma não tratado
- dano renal severo (clearance da creatinina $\leq$ 30 mL/min), dano hepático severo
- dano hepático severo
- acidose metabólica
- hipocalemia refratária

Advertências e Precauções
Tratamento com bisoprolol não deve ser interrompido abruptamente a menos que seja claramente indicado, pois a interrupção abrupta do bisoprolol pode ocasionar deterioração aguda da condição do paciente, em particular em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

Biconcor® deve ser usado com cuidado em pacientes com:

- insuficiência cardíaca concomitante
- diabetes mellitus com grande flutuação nos valores de glicose no sangue; sintomas de hipoglicemia (ex. Taquicardia, palpitações e transpiração) podem ser mascarados
- jejum absoluto
- bloqueio AV de primeiro grau
- angina de Prinzmetal
- doença arterial oclusiva periférica. Agravamento dos sintomas pode ocorrer especialmente no início da terapia.
- hipovolemia
- comprometimento da função hepática

Como em outros beta-bloqueadores, bisoprolol pode aumentar a sensibilização relacionada a alergênicos e a severidade das reações anafiláticas. Isto também se aplica à terapia de dessensibilização. Tratamento com Epinefrina pode, nem sempre, levar ao efeito terapêutico esperado.

Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase deverão somente fazer uso de betabloquadores (ex. bisoprolol) após cuidadoso balanço de benefícios contra riscos.

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

Em caso de feocromocitoma, só administrar bisoprolol após tratamento com bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos.

Pacientes que sejam submetidos à anestesia geral, beta-bloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e entubação, e período pós-operatório. É recomendado que o betabloqueio seja mantido no período peri-operatório. O anestesista deve ter cautela quanto ao beta-bloqueio devido ao potencial para interações com outros produtos, resultando em bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e a redução da habilidade reflexa de compensar perdas sanguíneas. Se for necessária a retirada da terapia de beta-bloqueio antes de cirurgia, deverá ser feito gradualmente e finalizado 48 horas antes da anestesia.

Em episódios de asma brônquica severa ou outra doença pulmonar obstrutiva crônica severa, que podem causar sintomas, terapia broncodilatadora concomitante é recomendada.
Ocasionalmente um aumento da resistência das vias aéreas pode ocorrer em pacientes com asma. Tal fato, poderá levar ao aumento da dose de $beta_2$-estimulantes

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

Administração contínua de hidroclorotiazida pode levar a distúrbios de fluidos e eletrólitos, em particular hipocalemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia, hipocloremia e hipocalcemia. Hipocalemia facilita o desenvolvimento de arritmias severas, particularmente, torsade de pointes, que pode ser fatal.

Durante terapia de longa duração com **Biconcor®**, recomenda-se monitorar os eletrólitos séricos (especialmente potássio, sódio, cálcio), creatinina e uréia , lipídeos séricos (colesterol e triglicerídeos), ácido úrico assim como glicose sanguínea.

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

Pode haver piora do quadro de alcalose metabólica em função do distúrbio da hemostasia eletrolítica e de fluido.

Em pacientes com colelitíase, colecistite aguda foi relatada.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Em geral a influência do **Biconcor®** é pouca ou nenhuma na habilidade de dirigir e operar máquinas.
Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, a habilidade de dirigir um veículo ou de operar máquinas pode ser prejudicada. Isto deve ser considerado particularmente no início do tratamento, na troca de medicação ou quando há interação com álcool.

Interações
Combinações não recomendadas
Lítio: **Biconcor ®** pode intensificar os efeitos cardiotóxicos e neurotóxicos do lítio através da redução da excreção do mesmo.

Antagonistas do Cálcio do tipo verapamil e em uma menor extensão do tipo diltiazem: Efeito negativo nos efeitos de contração e condução atrioventricular. Administração intravenosa de verapamil em pacientes em tratamento com β-bloqueadores pode levar a hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.

Agentes anti-hipertensivos com ação central (ex. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): Uso concomitante dos agentes anti-hipertensivos de ação central pode levar a uma redução na freqüência cardíaca, débito cardíaco e vasodilatação. Saída abrupta, particularmente se anterior à descontinuação do beta-bloqueador, pode aumentar o risco de "hipertensão de rebote".

Combinações a serem administradas com cautela
Antagonistas de cálcio do tipo dihidropiridina (ex. nifedipina, anlodipina): Uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e um aumento no risco de deterioração da função de bombeamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca não pode ser desconsiderada.

Uso concomitante de outros agentes anti-hipertensivos ou outros produtos medicamentosos com o potencial de redução da pressão sanguínea (ex. antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazínicos) podem aumentar o risco de hipotensão

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (ex. captopril, enalapril), antagonistas de Angiotensina II: Risco de queda significativa na pressão sanguínea e/ou disfunção renal aguda durante o início da terapia com inibidores da ECA em pacientes com depleção de sódio (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal) pré – existente.
Se a terapia diurética prévia produziu a depleção de sódio, deve-se, ou suspender o diurético 3 dias antes do início da terapia do inibidor da ECA, ou iniciar a terapia com inibidor da ECA em baixa dose.

Agentes antiarritmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Efeito no tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado e efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Agentes antiarrítmicos classe III (ex. amiodarona). Efeito no tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado.

Agentes antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (Classe IA ex. quinidina,hidroquinidina, disopiramida, e Classe III ex. amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilide): Hipocalemia pode facilitar a ocorrência de torsades de pointes.

Agentes não antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (ex. astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina.): Hipocalemia pode facilitar a ocorrência de torsade de pointes.

Agentes parasimpaticomiméticos: Uso concomitante pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.

Betabloqueadores tópicos (ex. colírio para tratamento de glaucoma) podem incrementar o efeito sistêmico do bisoprolol.

Insulina e agentes antidiabéticos orais: Aumento dos efeitos da redução de açúcar no sangue. Bloqueio dos beta-adrenoceptores pode mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuação do reflexo de taquicardia e aumento do risco de hipotensão.

Glicosídeos Digitálicos: Aumento do tempo de condução atrioventricular, redução da freqüência cardíaca. Se ocorrer hipocalemia e/ou hipomagnesemia durante o tratamento com **Biconcor ®** o miocárdio pode demonstrar sensibilidade aumentada aos glicosídeos cardíacos, levando ao efeito aumentado e a eventos adversos dos glicosídeos.

Antiinflamatórios não esteroidais (AINES) : AINES podem reduzir o efeito hipotensivo. Em pacientes que desenvolvem hipovolemia, a administração concomitante de AINES pode desencadear insuficiência renal aguda.

Betasimpaticomiméticos (ex. isoprenalina, dobutamina): Combinação com bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os agentes.
Simpaticomiméticos que ativam receptores beta e alfa–adrenoceptores (norepinefrina, epinefrina): Combinação com bisoprolol pode evidenciar os efeitos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenoceptores desses agentes levando a um aumento da pressão sanguínea e claudicação intermitente exacerbada. Tais interações são consideradas mais próximas aos betabloqueadores não seletivos.

Medicamentos espoliadores de potássio (corticóides, ACTH-Hormônio Adreno Corticotrópico, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida, ou laxantes): Uso concomitante pode resultar no aumento da perda de potássio.

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

O efeito dos agentes redutores de ácido úrico pode ser atenuado com administração concomitante de **Biconcor ®**.

Colestiramina, colestipol: reduzem a absorção do componente hidroclorotiazida do **Biconcor ®**.

Combinações a serem consideradas:
Mefloquina: aumenta o risco de bradicardia

Inibidores de Monoamino Oxidase (exceto inibidores MAO-B): O efeito hipotensivo aumentado dos betabloqueadores com risco de crise hipertensiva.

Corticosteróides: Efeitos anti-hipertensivos reduzidos (indução de retenção de água e sódio por corticosteróides)

Rifampicina: Possível redução leve da meia-vida do bisoprolol devido a indução de enzimas hepáticas que metabolizam o medicamento. Normalmente não há necessidade de ajuste da dosagem**.**

Derivados da Ergotamina: Exacerbação dos distúrbios circulatórios periféricos.

Na administração de altas doses de salicilato, o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central pode ser aumentado.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez
Bisoprolol possui efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores beta – adrenoceptores reduzem a perfusão placentária, que é associado ao retardo no crescimento, morte intra-uterina, aborto ou nascimento prematuro. Eventos adversos (ex. hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e recém-nascido. Se o tratamento com bloqueadores beta – adrenoceptores for necessário, bloqueadores adrenoceptores beta 1 seletivos são os preferenciais
Diuréticos podem levar a um aumento da isquemia fetoplacentária com potencial risco à hipotrofia fetal. Suspeita-se que a Hidroclorotiazida pode causar trombocitopenia em neonatos.

Biconcor ® não é recomendado durante a gravidez por conter diuréticos tiazídicos

Lactação
Biconcor ® não deve ser administrado em mulheres que estiverem amamentando, pois bisoprolol pode ser e hidroclorotiazida é excretado no leite materno. Hidroclorotiazida pode inibir a produção de leite.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento é contra indicado a crianças de qualquer faixa etária

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você faz uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Aspecto físico
Biconcor ® 2,5: comprimidos amarelos, redondos e biconvexos com a inscrição 2,5 de um lado e o desenho de um coração do outro lado.
Biconcor ® 5: comprimidos rosas, redondos e biconvexos com a inscrição 5 de um lado e o desenho de um coração do outro lado.
Biconcor ® 10: comprimidos brancos, redondos e biconvexos com a inscrição 10 de um lado e o desenho de um coração do outro lado.

Características organolépticas
Leia item aspecto físico.

Dosagem
A dose inicial é de um comprimido de **Biconcor® 2.5/6** uma vez ao dia.
Se o efeito anti-hipertensivo for insuficiente, pode-se aumentar a dose diária para 1 comprimido de **Biconcor® 5/6.25** uma vez ao dia e, se a resposta ainda for insuficiente, para um comprimido de **Biconcor® 10/6.25** uma vez ao dia**.**

Duração do tratamento
Tratamento com **Biconcor®** é, geralmente, de longa duração.
Recomenda-se a descontinuação gradativa do tratamento com bisoprolol, pois a interrupção abrupta pode ocasionar deterioração aguda da condição do paciente, em particular em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

Administração
Biconcor® deve ser tomado pela manhã com ou sem alimento. Devem ser engolidos com um pouco de líquido e não devem ser mastigados.

Populações Especiais

Dano Renal ou hepático
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com danos hepáticos leves à moderados ou danos renais leves à moderados (clearance creatinina > 30ml/min)

Idosos
Normalmente não é necessário ajuste de dose para idosos.

Pacientes pediátricos
Não há experiência pediátrica com **Biconcor®**. Portanto, seu uso não pode ser recomendado para crianças.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?
Comuns (≥ 1% e < 10 %), incomuns (≥ 0.1% e <1%), Raras (≥ 0.01% e < 0.1%), muito raras (< 0.01%) inclusive casos isolados:

Desordens do Sistema sanguíneo e linfático
Raras: leucopenia, trombocitopenia
Muito rara: agranulocitose

Desordens metabólicas e nutricionais
Incomuns: perda de apetite, hiperglicemia, hiperuricemia, distúrbios do fluido e balanço eletrolítico (particularmente hipocalemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia e hipocloremia, assim como hipercalcemia).
Muito rara: alcalose metabólica

Desordens Psiquiátricas
Incomuns: depressão, desordens do sono
Raras: pesadelos, alucinações

Desordens do sistema nervoso
Comuns: cansaço*, dor de cabeça*

Desordens visuais
Raras: redução do fluxo de lágrimas (a ser considerado caso o paciente utilize lentes de contato), distúrbios visuais
Muito raro: conjuntivite

Desordens do ouvido e labirinto
Rara: desordens auditivas

Desordens cardíacas
Incomuns : bradicardia distúrbios da condução AV, piora da insuficiência cardíaca pré-existente

Desordens vasculares
Comuns: Sensação de frio ou dormência nas extremidades
Incomuns: hipotensão ortostática

Desordens respiratória, torácica e do mediastino
Incomuns: broncoespasmo em pacientes com asma bronquial ou com estória de doença obstrutivas das vias aéreas
Rara: rinite alérgica

Desordens Gastrointestinais
Comuns: náusea, vômito, diarréia, constipação
Incomuns: queixas abdominais
Muito rara: pancreatite

Desordens Hepatobiliares
Raras: hepatite, icterícia

Desordens da pela e tecido subcutâneo
Raras: reações de hipersensibilidade (coceira, rubor, erupção da pele, exantema fotoalérgico, púrpura, urticária)
Muito raras: alopecia, lupus eritematoso cutâneo. Betabloqueadores podem provocar ou piorar o quadro de psoríase ou induzir psoríase semelhante a exantema

Desordens do tecido conectivo e músculo-esquelético
Incomuns: Fraqueza muscular e câimbras

Desordens do sistema reprodutor e de mama
Raras: desordens da potência

Desordens gerais
Comum: fadiga *
Incomum: astenia
Muito rara: dor no peito

Investigações:
Incomuns: aumento da amilase, aumento reversível da creatinina sérica , uréia , triglicérides e colesterol aumentados e glicosúria
Rara: aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP)

* Estes sintomas ocorrem especialmente no início do tratamento. São geralmente leves, e muitas vezes desaparecem no período de 1- 2 semanas de tratamento.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Os sinais mais comuns esperados com uma sobredosagem de betabloqueador são: bradicardia (pulso muito lento), hipotensão (pressão muito baixa), brocoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. A experiência com sobredosagem de bisoprolol é limitada. Apenas alguns casos foram reportados. Bradicardia e hipotensão foram observadas. Todos os pacientes se recuperaram. Há uma ampla variabilidade inter-individual relacionada a sensibilidade a uma dose elevada de bisoprolol. Pacientes com insuficiência cardíaca são provavelmente mais sensíveis.

O quadro clínico de sobredosagem por hidroclorotiazida é caracterizado pela extensão da perda de fluidos e eletrólitos.Os sinais mais comuns são: vertigens, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e hipocalemia.

Em caso de sobredosagem, **Biconcor®** deve ser descontinuado. Tratamento de suporte e sintomático é recomendado.

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

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC) e proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Grupo Farmacêutico
Diuréticos associados à betabloqueadores.

Propriedades Farmacodinâmicas
Estudos Clínicos têm demonstrado os efeitos anti-hipertensivos aditivos destes dois produtos medicinais e a eficácia da menor dose, 2.5mg/6.25mg, no tratamento da hipertensão essencial leve à moderada.
Os efeitos farmacodinâmicos, incluindo hipocalemia (hidroclorotiazida), bradicardia, astenia e dor de cabeça (bisoprolol) são dose-dependentes.
A combinação de ¼/½ das doses usadas como terapia com agente único (2.5mg/6.25mg) de ambos os produtos medicinais tende a reduzir tais eventos.

Farmacodinâmica do bisoprolol
O bisoprolol é um agente bloqueador β_1-adrenérgico altamente seletivo sem qualquer atividade simpático-mimética intrínseca e sem atividade estabilizadora de membrana significativa.
Assim como outros agentes bloqueadores β_1-adrenérgicos, o mecanismo da ação anti-hipertensiva do bisoprolol ainda não foi completamente esclarecido. Entretanto, foi demonstrado que o bisoprolol produz redução marcante da renina plasmática e redução do ritmo cardíaco.

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

Farmacocinética do bisoprolol
Absorção: $T_{máx}$ varia de 1-4 horas
Biodisponibilidade alta (88%); Efeito de primeira-passagem hepática muito baixo; Absorção não afetada pela ingestão de alimento; Cinética linear para doses de 5-40mg.
Distribuição: 30% ligado à proteína plasmática e alto volume de distribuição (aproximadamente 3L/Kg).
Biotransformação: 40% da dose do bisoprolol é metabolizada no fígado. Metabólitos do bisoprolol são inativos.
Eliminação: A meia-vida de eliminação plasmática é de 11 horas.
Depurações renal e hepática são aproximadamente equivalentes e metade da dose (não metabolizada), assim como seus metabólitos, são excretados na urina. A depuração total é de aproximadamente 15L/h.

Farmacocinética da hidroclorothiazida
Absorção: A biodisponibilidade da hidroclorotiazida demonstra ser paciente-dependente, variando de 60-80%. $T_{máx}$ varia de 1.5-5 horas (média de 4 horas)
Distribuição: 40% ligado à proteína plasmática.
Eliminação: Hidroclorotiazida não é metabolizada e é quase completamente eliminada como substância não-modificada por filtração glomerular e secreção tubular ativa. O $t_{½}$ terminal da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas.
A depuração renal da hidroclorotiazida é reduzida 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 $C_{máx}$.
A hidroclorotiazida atravessa a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite humano.

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 6.25mg/dia produziu significativamente menos hipocalemia e menores aumentos do ácido úrico que a dose de 25mg/dia. A combinação de baixa dose de bisoprolol e hidroclorotiazida reduziu a pressão arterial diastólica a níveis inferiores à 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 triglicerídeos com bisoprolol, hidroclorotiazida ou a combinação

Referência Bibliográfica:
Um Projeto de Teste Multifatorial para avaliar a Terapia de Combinação no Tratamento de Hipertensão com Bisoprolol e Hidroclorotiazida. Frishman WH et al. Arquivos de medicina Interna 154 (1994); 1461-1468.

INDICAÇÕES
Hipertensão arterial.

CONTRA-INDICAÇÕES
Biconcor® é contra-indicado para pacientes com:

- hipersensibilidade ao bisoprolol, hidroclorotiazida, outras tiazidas, sulfonamidas ou aqualquer um dos excipientes.
- Insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de insuficiência cardíaca descompensada que requeira terapia inotrópica intravenosa
- choque cardiogênico
- bloqueio AV de II e III graus (sem marca passo)
- doença do nó sinusal
- bloqueio sinoatrial
- bradicardia sintomática
- asma brônquica severa ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa
- formas severas da Síndrome de Raynaud ou formas severas de doença arterial oclusiva periférica
- feocromocitoma não tratado
- dano renal severo (clearance da creatinina $\leq$ 30 mL/min), dano hepático severo
- dano hepático severo
- acidose metabólica
- hipocalemia refratária

Este medicamento é contra indicado a crianças de qualquer faixa etária

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC) e proteger da umidade.
Biconcor® deve ser tomado pela manhã com ou sem alimento. Devem ser engolidos com um pouco de líquido e não devem ser mastigados.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA
Dosagem
A dose inicial é de um comprimido de **Biconcor® 2.5/6.25** uma vez ao dia.
Se o efeito anti-hipertensivo for insuficiente, pode-se aumentar a dose diária para 1 comprimido de **Biconcor® 5/6.25** uma vez ao dia e, se a resposta ainda for insuficiente, para um comprimido de **Biconcor® 10/6.25** uma vez ao dia**.**

Duração do tratamento
Tratamento com **Biconcor®** é, geralmente, de longa duração.
Recomenda-se a descontinuação gradativa do tratamento com bisoprolol, pois a interrupção abrupta pode ocasionar deterioração aguda da condição do paciente, em particular em pacientes com doença cardíaca isquêmica**.**

Uso Oral

Populações Especiais

Dano Renal ou hepático
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com danos hepáticos leves à moderados ou danos renais leves à moderados (clearance creatinina > 30ml/min)

Idosos
Normalmente não é necessário ajuste de dose para idosos.

Pacientes pediátricos
Não há experiência pediátrica com **Biconcor®**. Portanto, seu uso não pode ser recomendado para crianças.

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

Biconcor® deve ser usado com cuidado em pacientes com:

- insuficiência cardíaca concomitante
- diabetes mellitus com grande flutuação nos valores de glicose no sangue; sintomas de hipoglicemia (ex. Taquicardia, palpitações e transpiração) podem ser mascarados
- jejum absoluto
- bloqueio AV de primeiro grau
- angina de Prinzmetal
- doença arterial oclusiva periférica. Agravamento dos sintomas pode ocorrer especialmente no início da terapia.
- hipovolemia
- comprometimento da função hepática

Como em outros beta-bloqueadores, bisoprolol pode aumentar a sensibilização relacionada a alergênicos e a severidade das reações anafiláticas. Isto também se aplica à terapia de dessensibilização. Tratamento com Epinefrina pode, nem sempre, levar ao efeito terapêutico esperado.

Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase deverão somente fazer uso de betabloquadores (ex. bisoprolol) após cuidadoso balanço de benefícios contra riscos.

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

Em caso de feocromocitoma, só administrar bisoprolol após tratamento com bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos.

Pacientes que sejam submetidos à anestesia geral, beta-bloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e entubação, e período pós-operatório. É recomendado que o betabloqueio seja mantido no período peri-operatório. O anestesista deve ter cautela quanto ao beta-bloqueio devido ao potencial para interações com outros produtos, resultando em bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e a redução da habilidade reflexa de compensar perdas sanguíneas. Se for necessária a retirada da terapia de beta-bloqueio antes de cirurgia, deverá ser feito gradualmente e finalizado 48 horas antes da anestesia.

Em episódios de asma brônquica severa ou outra doença pulmonar obstrutiva crônica severa, que podem causar sintomas, terapia broncodilatadora concomitante é recomendada.
Ocasionalmente um aumento da resistência das vias aéreas pode ocorrer em pacientes com asma. Tal fato, poderá levar ao aumento da dose de $beta_2$-estimulantes

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

Administração contínua de hidroclorotiazida pode levar a distúrbios de fluidos e eletrólitos, em particular hipocalemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia, hipocloremia e hipocalcemia. Hipocalemia facilita o desenvolvimento de arritmias severas, particularmente, torsade de pointes , que pode ser fatal.

Durante terapia de longa duração com **Biconcor®**, recomenda-se monitorar os eletrólitos séricos (especialmente potássio, sódio, cálcio), creatinina e uréia , lipídeos séricos (colesterol e triglicerídeos), ácido úrico assim como glicose sanguínea.

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

Pode haver piora do quadro de alcalose metabólica em função do distúrbio da hemostasia eletrolítica e de fluido.

Em pacientes com colelitíase, colecistite aguda foi relatada.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Em geral a influência de **Biconcor®** é pouca ou nenhuma na habilidade de dirigir e operar máquinas.
Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, a habilidade de dirigir um veículo ou de operar máquinas pode ser prejudicada. Isto deve ser considerado particularmente no início do tratamento, na troca de medicação ou quando há interação com álcool.

Biconcor ® não é recomendado durante a gravidez por conter diuréticos tiazídicos

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, uma vez que se enquadra na categoria de risco na gravidez C.

Este medicamento é contra indicado a crianças de qualquer faixa etária

Normalmente não é necessário ajuste de dose para idosos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Dano Renal ou hepático
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com danos hepáticos leves à moderados ou danos renais leves à moderados (clearance creatinina > 30ml/min)

Idosos
Normalmente não é necessário ajuste de dose para idosos.

Pacientes pediátricos
Não há experiência pediátrica com Biconcor®. Portanto, seu uso não pode ser recomendado para crianças.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Em geral a influência de Biconcor® é pouca ou nenhuma na habilidade de dirigir e operar máquinas.
Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, a habilidade de dirigir um veículo ou de operar máquinas pode ser prejudicada. Isto deve ser considerado particularmente no início do tratamento, na troca de medicação ou quando há interação com álcool**.**

INTERAÇÕES
Combinações não recomendadas
Lítio: **Biconcor ®** pode intensificar os efeitos cardiotóxicos e neurotóxicos do lítio através da redução da excreção do mesmo.

Antagonistas do Cálcio do tipo verapamil e em uma menor extensão do tipo diltiazem: Efeito negativo nos efeitos de contração e condução atrioventricular. Administração intravenosa de verapamil em pacientes em tratamento com β-bloqueadores pode levar a hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.

Agentes anti-hipertensivos com ação central (ex. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): Uso concomitante dos agentes anti-hipertensivos de ação central pode levar a uma redução na freqüência cardíaca, débito cardíaco e vasodilatação. Saída abrupta, particularmente se anterior à descontinuação do beta-bloqueador, pode aumentar o risco de “hipertensão de rebote”.

Combinações a serem administradas com cautela
Antagonistas de cálcio do tipo dihidropiridina (ex. nifedipina, anlodipina): Uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e um aumento no risco de deterioração da função de bombeamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca não pode ser desconsiderada.

Uso concomitante de outros agentes anti-hipertensivos ou outros produtos medicamentosos com o potencial de redução da pressão sanguínea (ex. antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazínicos) podem aumentar o risco de hipotensão

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (ex. captopril, enalapril), antagonistas de Angiotensina II: Risco de queda significativa na pressão sanguínea e/ou disfunção renal aguda durante o início da terapia com inibidores da ECA em pacientes com depleção de sódio (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal) pré – existente.
Se a terapia diurética prévia produziu a depleção de sódio, deve-se, ou suspender o diurético 3 dias antes do início da terapia do inibidor da ECA, ou iniciar a terapia com inibidor da ECA em baixa dose.

Agentes antiarritmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Efeito no tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado e efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Agentes antiarrítmicos classe III (ex. amiodarona). Efeito no tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado.

Agentes antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (Classe IA ex. quinidina,hidroquinidina, disopiramida, e Classe III ex. amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilide): Hipocalemia pode facilitar a ocorrência de torsades de pointes.

Agentes não antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (ex. astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina.): Hipocalemia pode facilitar a ocorrência de torsade de pointes.

Agentes parasimpaticomiméticos: Uso concomitante pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.

Betabloqueadores tópicos (ex. colírio para tratamento de glaucoma) podem incrementar o efeito sistêmico do bisoprolol.

Insulina e agentes antidiabéticos orais: Aumento dos efeitos da redução de açúcar no sangue. Bloqueio dos beta-adrenoceptores pode mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuação do reflexo de taquicardia e aumento do risco de hipotensão.

Glicosídeos Digitálicos: Aumento do tempo de condução atrioventricular, redução da freqüência cardíaca. Se ocorrer hipocalemia e/ou hipomagnesemia durante o tratamento com Biconcor ® o miocárdio pode demonstrar sensibilidade aumentada aos glicosídeos cardíacos, levando ao efeito aumentado e a eventos adversos dos glicosídeos.

Antiinflamatórios não esteroidais (AINES) : AINES podem reduzir o efeito hipotensivo. Em pacientes que desenvolvem hipovolemia, a administração concomitante de AINES pode desencadear insuficiência renal aguda.

Betasimpaticomiméticos (ex. isoprenalina, dobutamina): Combinação com bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os agentes.
Simpaticomiméticos que ativam receptores beta e alfa–adrenoceptores (norepinefrina, epinefrina): Combinação com bisoprolol pode evidenciar os efeitos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenoceptores desses agentes levando a um aumento da pressão sanguínea e claudicação intermitente exacerbada. Tais interações são consideradas mais próximas aos betabloqueadores não seletivos.

Medicamentos espoliadores de potássio (corticóides, ACTH-Hormônio Adreno Corticotrópico, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida, ou laxantes): Uso concomitante pode resultar no aumento da perda de potássio.

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

O efeito dos agentes redutores de ácido úrico pode ser atenuado com administração concomitante de **Biconcor ®.**

Colestiramina, colestipol: reduzem a absorção do componente hidroclorotiazida do **Biconcor ®.**

Combinações a serem consideradas:
Mefloquina: aumenta o risco de bradicardia

Inibidores de Monoamino Oxidase (exceto inibidores MAO-B): O efeito hipotensivo aumentado dos betabloqueadores com risco de crise hipertensiva.

Corticosteróides: Efeitos anti-hipertensivos reduzidos (indução de retenção de água e sódio por corticosteróides)

Rifampicina: Possível redução leve da meia-vida do bisoprolol devido a indução de enzimas hepáticas que metabolizam o medicamento. Normalmente não há necessidade de ajuste da dosagem.

Derivados da Ergotamina: Exacerbação dos distúrbios circulatórios periféricos.

Na administração de altas doses de salicilato, o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central pode ser aumentado.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez
Bisoprolol possui efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores beta – adrenoceptores reduzem **a** perfusão placentária, que é associado ao retardo no crescimento, morte intra-uterina, aborto ou nascimento prematuro. Eventos adversos (ex. hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e recém-nascido. Se o tratamento com bloqueadores beta – adrenoceptores for necessário, bloqueadores adrenoceptores beta 1 seletivos são os preferenciais
Diuréticos podem levar a um aumento da isquemia fetoplacentária com potencial risco à hipotrofia fetal. Suspeita-se que a Hidroclorotiazida pode causar trombocitopenia em neonatos.

Biconcor ® não é recomendado durante a gravidez por conter diuréticos tiazídicos

Lactação
Biconcor ® não deve ser administrado em mulheres que estiverem amamentando, pois bisoprolol pode ser e hidroclorotiazida é excretado no leite materno. Hidroclorotiazida pode inibir a produção de leite.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Comuns (≥ 1% e < 10 %), incomuns (≥ 0.1% e <1%), Raras (≥ 0.01% e < 0.1%), muito raras (< 0.01%) inclusive casos isolados:

Desordens do Sistema sanguíneo e linfático
Raras: leucopenia, trombocitopenia
Muito rara: agranulocitose

Desordens metabólicas e nutricionais
Incomuns: perda de apetite, hiperglicemia, hiperuricemia, distúrbios do fluido e balanço eletrolítico (particularmente hipocalemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia e hipocloremia, assim como hipercalcemia).
Muito rara: alcalose metabólica

Desordens Psiquiátricas
Incomuns: depressão, desordens do sono
Raras: pesadelos, alucinações

Desordens do sistema nervoso
Comuns: cansaço*, dor de cabeça*

Desordens visuais
Raras: redução do fluxo de lágrimas (a ser considerado caso o paciente utilize lentes de contato), distúrbios visuais
Muito raro: conjuntivite

Desordens do ouvido e labirinto
Rara: desordens auditivas

Desordens cardíacas
Incomuns : bradicardia distúrbios da condução AV, piora da insuficiência cardíaca pré-existente

Desordens vasculares
Comuns: Sensação de frio ou dormência nas extremidades
Incomuns: hipotensão ortostática

Desordens respiratória, torácica e do mediastino
Incomuns: broncoespasmo em pacientes com asma bronquial ou com estória de doença obstrutivas das vias aéreas
Rara: rinite alérgica

Desordens Gastrointestinais
Comuns: náusea, vômito, diarréia, constipação
Incomuns: queixas abdominais
Muito rara: pancreatite

Desordens Hepatobiliares
Raras: hepatite, icterícia

Desordens da pela e tecido subcutâneo
Raras: reações de hipersensibilidade (coceira, rubor, erupção da pele, exantema fotoalérgico, púrpura, urticária)
Muito raras: alopecia, lupus eritematoso cutâneo. Betabloqueadores podem provocar ou piorar o quadro de psoríase ou induzir psoríase semelhante a exantema

Desordens do tecido conectivo e músculo-esquelético
Incomuns: Fraqueza muscular e câimbras

Desordens do sistema reprodutor e de mama
Raras: desordens da potência

Desordens gerais
Comum: fadiga *
Incomum: astenia
Muito rara: dor no peito

Investigações:
Incomuns: aumento da amilase, aumento reversível da creatinina sérica , uréia , triglicérides e colesterol aumentados e glicosúria
Rara: aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP)

* Estes sintomas ocorrem especialmente no início do tratamento. São geralmente leves, e muitas vezes desaparecem no período de 1- 2 semanas de tratamento.

SUPERDOSE
Os sinais mais comuns esperados com uma sobredosagem de betabloqueador são: bradicardia, hipotensão, brocoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. A experiência com sobredosagem de bisoprolol é limitada. Apenas alguns casos foram reportados. Bradicardia e hipotensão foram observadas. Todos os pacientes se recuperaram. Há uma ampla variabilidade inter-individual relacionada a sensibilidade a uma dose elevada de bisoprolol. Pacientes com insuficiência cardíaca são provavelmente mais sensíveis.

O quadro clínico de sobredosagem por hidroclorotiazida é caracterizado pela extensão da perda de fluidos e eletrólitos.Os sinais mais comuns são: vertigens, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e hipocalemia.

Em caso de sobredosagem, o produto deve ser decontinuado. Tratamento de suporte e sintomático é recomendado.

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

ARMAZENAGEM
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC) e proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0201

Farmacêutico(a) responsável: **Geraldo César Monteiro de Castro** - **CRF-RJ 14021**

Importado por: Merck, S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84
Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571
Indústria Brasileira.

Fabricado por : Merck S.A. - Bogotá - Colômbia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, datas de fabricação e de validade: vide embalagem externa.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 727-7293
www.merck.com.br