

MERCK

CONCOR[®] HCT

**hemifumarato de bisoprolol
hidroclorotiazida**

Merck S/A

**Comprimidos revestidos
5/12,5 mg; 10/25 mg**

Concor[®] HCT

hemifumarato de bisoprolol, hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Concor[®] HCT 5/12,5 mg; Concor[®] HCT 10/25 mg

Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Concor[®] HCT 5/12,5 mg

hemifumarato de bisoprolol 5 mg

hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido de milho, fosfato de cálcio dibásico anidro, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, dimeticona, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose.

Concor[®] HCT 10/25 mg

hemifumarato de bisoprolol 10 mg

hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido de milho, fosfato de cálcio dibásico anidro, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, dimeticona, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Na hipertensão arterial, em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada isoladamente com bisoprolol ou hidroclorotiazida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo aberto de doze meses investigou-se a eficácia e segurança de tratamento com a associação de bisoprolol (10 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) administrada uma vez ao dia em pacientes hipertensos masculinos e femininos. Este estudo seguiu-se diretamente a outro, de curto prazo, duplo-cego (com até doze semanas de duração), sobre a eficácia e segurança de tratamento com bisoprolol (10 mg ao dia) ou hidroclorotiazida (25 mg ao dia) em monoterapias comparadas ao tratamento com a associação. Cento e noventa e um pacientes participaram da fase de longa duração do estudo, com os resultados provenientes de todos os pacientes sendo incluídos na avaliação de segurança, e de cento e setenta e um pacientes sendo incluídos na avaliação de eficácia. Durante o estudo de doze meses, a associação provou ser eficaz no tratamento da hipertensão de moderada à grave. Foram mantidas as reduções observadas nas pressões diastólica e sistólica, medidas tanto na posição sentada quanto em pé durante o estudo inicial de doze semanas. Houve uma baixa incidência de reações adversas (31%), sendo a maioria de natureza leve à moderada. Aqueles pacientes cuja pressão sanguínea não havia sido adequadamente controlada pelos tratamentos de monoterapia com bisoprolol e hidroclorotiazida apresentaram posteriormente reduções tanto na pressão diastólica quanto sistólica, que foram mantidas pelo período de doze meses.

(Kennedy GE, Hosie J, Warnock J et al. Long-term follow-up treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide (10mg + 25mg) in moderate-to-severe hypertension. Int. Clin. Pract. Series 1994; 6: 63-76).

Realizou-se estudo de longa duração (doze meses) sobre a eficácia e segurança de tratamento com associação de bisoprolol (5 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg) administrada uma vez ao dia em pacientes hipertensos masculinos e femininos. Este estudo seguiu-se diretamente a outro, de curto prazo, duplo-cego (com até doze semanas de duração), sobre a eficácia e segurança de tratamento de dose única diária com bisoprolol (5 mg) ou hidroclorotiazida (12,5 mg) em monoterapias comparadas ao tratamento com a associação. Um total de duzentos e sete pacientes participaram da fase de longa duração do estudo, com os resultados provenientes de todos os pacientes sendo incluídos na avaliação de segurança, e de cento e noventa e oito pacientes sendo incluídos na avaliação de eficácia. Durante o estudo de doze meses, a associação provou ser eficaz no tratamento da hipertensão de leve à moderada. Foram mantidas as reduções observadas nas pressões diastólica e sistólica, medidas tanto na posição sentada quanto em pé durante o estudo inicial de doze semanas, com uma baixa incidência de reações adversas (24%), sendo a maioria de natureza leve à moderada. Aqueles pacientes cuja pressão sanguínea não havia sido adequadamente controlada pelos tratamentos de monoterapia com bisoprolol e hidroclorotiazida apresentaram posteriormente reduções tanto na pressão diastólica quanto sistólica, que foram mantidas pelo período de doze meses (Pender J, Hosie J, Korlipara K et al. Long-term follow-up treatment with bisoprolol plus hydrochlorothiazide (5mg + 12.5mg) in mild-to-moderate hypertension. Int Clin Pract Series 1994; 6: 27-42).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Concor® HCT consiste na associação do bisoprolol com a hidroclorotiazida. O bisoprolol é um betabloqueador beta-1 altamente seletivo sem atividade simpaticomimética intrínseca e sem atividade estabilizadora de membrana significativa. A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com atividade anti-hipertensiva. Seu efeito diurético deve-se à inibição do transporte ativo de Na⁺ dos túbulos renais para o sangue, afetando a reabsorção de Na⁺.

Farmacodinâmica do bisoprolol

O bisoprolol é um betabloqueador que ocupa posição intermediária no que diz respeito à lipofilia/hidrofília. É altamente beta-1 seletivo (cardiosseletivo), destituído de atividade simpaticomimética intrínseca e sem qualquer efeito clinicamente relevante de estabilização da membrana. Através do bloqueio dos beta-receptores cardíacos, o bisoprolol diminui a resposta à atividade simpaticoadrenérgica. Isto provoca uma diminuição na frequência cardíaca e na contratilidade, reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Farmacodinâmica da hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um derivado benzotiadizínico que aumenta primariamente a excreção de eletrólitos e secundariamente melhora 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 cerca de 15% de sódio que sofre filtração glomerular pode ser excretado. A extensão da excreção de cloreto corresponde aproximadamente à de 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 íons sódio e potássio). O efeito salurético ou diurético da hidroclorotiazida não é influenciado de modo apreciável pela acidose ou alcalose. A taxa de filtração glomerular é inicialmente diminuída a uma ligeira extensão. Durante a terapêutica de longo prazo com hidroclorotiazida, a excreção renal de cálcio é reduzida, o que pode originar hipercalcemia. A hidroclorotiazida reduz a resistência periférica através do relaxamento da musculatura lisa vascular. Em pacientes com insuficiência renal crônica (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 pacientes com diabetes insípida renal e diabetes insípida sensível à vasopressina (ADH) a hidroclorotiazida tem efeito antidiurético.

Farmacocinética do bisoprolol

Devido à variação farmacológica individual, o T_{max} de absorção varia de 1 a 4 horas. A biodisponibilidade do bisoprolol na forma de comprimidos revestidos é de cerca de 90%. O bisoprolol é absorvido quase completamente (> 90%) a partir do trato gastrointestinal. A conjugação com um efeito de primeira passagem muito pequeno no fígado (< 10%) resulta em uma biodisponibilidade absoluta de 88%. O bisoprolol pode ser tomado com o estômago vazio ou com o jejum, sem qualquer alteração na absorção ou na biodisponibilidade. A ligação do bisoprolol às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%. As alterações fisiopatológicas nas proteínas plasmáticas, tais como as glicoproteínas a₁, não produzem efeito na farmacocinética do bisoprolol. As concentrações plasmáticas máximas são normalmente medidas 1-3 horas após a administração. O bisoprolol é apenas moderadamente lipofílico e, desta forma, liga-se fracamente às proteínas plasmáticas, sendo o seu volume de distribuição de 226 ± 11 l ($x \pm$ EPM). O bisoprolol é removido do organismo por duas vias de depuração igualmente eficazes: metade é transformada no fígado em metabólitos inativos, com excreção desses metabólitos pelos rins, e a outra metade é excretada inalterada pelos rins. A meia-vida 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 na formulação como monodroga.

Farmacocinética da hidroclorotiazida

Após 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 relativo de distribuição é de 0,5-1,1 l/kg. Em humanos saudáveis, mais de 95% da hidroclorotiazida é excretada inalterada pelos rins. Com função renal normal, a meia-vida de eliminação é de 2,5 horas. As concentrações plasmáticas máximas são medidas normalmente após 2-5 horas. Este período de tempo aumenta quando a função renal está alterada, sendo de cerca de 20 horas em pacientes 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.

Dados de segurança pré-clínica

O bisoprolol ou a hidroclorotiazida não demonstraram ser prejudiciais em humanos de acordo com os testes padrão de toxicidade pré-clínica (toxicidade de longo prazo, mutagenicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade). Tal como outros betabloqueadores, o bisoprolol em doses elevadas demonstrou, em modelos animais, causar efeitos tóxicos na mãe (diminuição da ingestão de alimentos e aumento de peso corporal) e no embrião/feto (aumento da reabsorção tardia, diminuição do peso da cria ao nascimento, atraso no desenvolvimento físico até ao fim do aleitamento). No entanto, tanto o bisoprolol como a hidroclorotiazida não foram teratogênicos. Não houve aumento na toxicidade quando ambos os fármacos foram dados em associação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao bisoprolol, à hidroclorotiazida, outras tiazidas, sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes;
- insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requeiram terapêutica inotrópica intravenosa;
- choque cardiogênico;
- bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (sem marca-passo);

- síndrome do nó sinusal;
- bloqueio sinoatrial;
- bradicardia sintomática;
- asma brônquica grave;
- formas graves de doença arterial oclusiva periférica ou formas graves da Síndrome de Raynaud;
- feocromocitoma não tratado;
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 mL/min);
- insuficiência hepática grave;
- acidose metabólica;
- hipopotassemia refratária;
- hiponatremia grave;
- hipercalcemia;
- gota;
- glomerulonefrite aguda.

Este medicamento é contraindicado em crianças de qualquer faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Concor[®] HCT deve ser utilizado com cautela em pacientes com:

- insuficiência cardíaca concomitante;
- diabetes mellitus apresentando grandes flutuações nos níveis da glicemia; sintomas de hipoglicemia (como taquicardia, palpitações ou sudorese) podem ser mascarados;
- jejum rigoroso;
- bloqueio AV de primeiro grau;
- angina de Prinzmetal;
- doença arterial obstrutiva periférica (pode ocorrer agravamento dos sintomas, em especial no início do tratamento);
- hipovolemia;
- função hepática prejudicada.

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

Pacientes com psoríase ou com histórico de psoríase deverão somente fazer uso de betabloqueadores (como o bisoprolol) após cuidadoso balanço risco contra benefício. Sintomas de tireotoxicose podem ser mascarados pelo tratamento com bisoprolol.

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

Em pacientes submetidos à anestesia geral, o betabloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e intubação, e no período pós-operatório. É correntemente recomendado que o betabloqueio seja continuado no período peri-operatório. O anestesista deve estar ciente do betabloqueio por causa do potencial para interações com outros medicamentos, resultando em bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e da

diminuição da capacidade reflexa para compensar a perda de sangue. Caso seja considerado necessário suspender o tratamento com betabloqueador antes da cirurgia, a retirada deve ser feita gradualmente e concluída cerca de 48 horas antes da anestesia.

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

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

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

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

Em pacientes com hiperuricemia, o risco de ataques de gota pode estar aumentado. A alcalose metabólica pode piorar devido a distúrbios da homeostase hidroeletrólítica.

Em pacientes com colelitíase aguda tem sido relatada colecistite.

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco C. O uso de Concor[®] HCT não é recomendado durante a gravidez.

O bisoprolol apresenta ações farmacológicas que podem causar efeitos nocivos sobre a gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Os efeitos adversos (por exemplo, hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e no recém-nascido. Se o tratamento com betabloqueadores é necessário, deve-se dar preferência aos bloqueadores adrenérgicos beta₁ seletivos.

Diuréticos podem dar origem à isquemia fetoplacentária com o risco de hipotrofia fetal. A hidroclorotiazida é suspeita de causar trombocitopenia no recém-nascido.

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

Lactação

O uso de Concor® HCT não é recomendado em mulheres que estejam amamentando, uma vez que a hidroclorotiazida é excretada no leite materno em quantidades mínimas e o bisoprolol também pode ser. A hidroclorotiazida pode inibir a produção de leite.

Fertilidade

Não são conhecidos dados sobre a fertilidade para a associação do produto. O bisoprolol ou a hidroclorotiazida não apresentaram influência sobre a fertilidade ou sobre o desempenho geral de reprodução em estudos com animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em geral, Concor® HCT possui pouca ou nenhuma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, a habilidade de dirigir veículos ou de operar máquinas pode estar prejudicada. Isso deve ser considerado particularmente no início do tratamento, no caso de troca da medicação, assim como na administração concomitante com o álcool.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações não recomendadas

- Lítio: Concor® HCT pode intensificar os efeitos cardiotoxicos e neurotóxicos do lítio através da redução da excreção do mesmo.
- Antagonistas de cálcio do tipo verapamil e, em 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 à hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.
- Agentes anti-hipertensivos com ação central (como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): o uso concomitante pode levar a uma redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, assim como à vasodilatação. A retirada abrupta, especialmente se anterior à descontinuação do betabloqueador, pode aumentar o risco de hipertensão de rebote.

Associações a serem empregadas com cautela

- Antagonistas de cálcio do tipo di-hidropiridinas (como nifedipino, anlodipino): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão. Não se pode excluir um aumento do risco de deterioração da função de bombeamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Agentes anti-hipertensivos: o uso concomitante com outros medicamentos anti-hipertensivos, bem como com outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial (como antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas), pode aumentar o risco de hipotensão.
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina - ECA (como captopril, enalapril), antagonistas de angiotensina II: risco de queda acentuada da pressão arterial e/ou insuficiência renal aguda durante o início de tratamento com inibidores da ECA em pacientes com depleção de sódio pré-existente (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal). Caso terapia diurética anterior tenha produzido depleção de sódio, deve-se interromper o diurético três dias antes de se iniciar o tratamento com inibidores da ECA ou iniciar o tratamento com inibidores da ECA em baixas doses.

- Antiarrítmicos classe I (como quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Agentes antiarrítmicos classe III (como amiodarona): o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular pode ser potencializado.
- Agentes antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (Classe IA, como quinidina, hidroquinidina, disopiramida, e Classe III, como amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida): hipopotassemia pode facilitar a ocorrência de torsades de pointes.
- Agentes não antiarrítmicos que podem induzir torsade de pointes (como astemizol, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina): hipopotassemia pode facilitar a ocorrência de torsade de pointes.
- Agentes parassimpatomiméticos: uso concomitante pode aumentar o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.
- Betabloqueadores tópicos (como colírios para tratamento de glaucoma): podem aumentar os efeitos sistêmicos do bisoprolol.
- Insulina e antidiabéticos orais: aumento do efeito hipoglicemiante. O bloqueio dos beta-adrenoreceptores pode mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- Anestésicos: atenuação da taquicardia reflexa e aumento do risco de hipotensão.
- Glicosídeos cardíacos (digitálicos): aumento no tempo de condução atrioventricular, redução da frequência cardíaca. Se ocorrer hipopotassemia e/ou hipomagnesemia durante o tratamento com Concor[®] HCT, o miocárdio pode demonstrar sensibilidade aumentada aos glicosídeos cardíacos, levando a um efeito aumentado e a eventos adversos dos glicosídeos.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): podem reduzir o efeito hipotensor do bisoprolol. Em pacientes que desenvolvem hipovolemia, a administração concomitante de AINEs pode desencadear insuficiência renal aguda.
- Agentes beta-simpatomiméticos como isoprenalina, dobutamina): a associação com o bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os fármacos.
- Agentes simpaticomiméticos que ativam adrenorreceptores alfa e beta (como norepinefrina, epinefrina): a associação de bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstritores mediados pelos alfa-adrenorreceptores destes medicamentos, ocasionando aumento da pressão arterial e exacerbação da claudicação intermitente. Tais interações são consideradas mais prováveis com betabloqueadores não seletivos.
- Medicamentos espoliadores de potássio (corticosteroides, ACTH-hormônio adrenocorticotrópico, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida, 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.
- Agentes redutores de ácido úrico: seus efeitos podem ser atenuados com administração concomitante de Concor[®] HCT.
- Colestiramina, colestipol: reduzem a absorção da hidroclorotiazida.

Associações a serem consideradas

- Mefloquina: aumento do risco de bradicardia.
- Corticosteroides: efeito anti-hipertensivo reduzido (retenção de água e sódio induzida por corticosteroides).
- Inibidores de monoamina oxidase (exceto inibidores MAO-B): podem potencializar o efeito hipotensivo dos betabloqueadores, mas também o 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.
- Salicilatos: na administração de altas doses de salicilatos, o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central pode ser intensificado.

Interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial

Vide “REAÇÕES ADVERSAS - Exames de diagnóstico”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Características do medicamento:

Concor® HCT 5/12,5 mg: comprimidos revestidos, biconvexos, em forma de coração, rosá-claros e sulcados em ambas as faces.

Concor® HCT 10/25 mg: comprimidos revestidos, biconvexos, em forma de coração, na cor lilás e sulcados em ambas as faces.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A combinação em dose fixa Concor® HCT pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não esteja sendo adequadamente controlada com doses equivalentes de hemifumarato de bisoprolol ou de hidroclotiazida isoladamente. A titulação individual de dose com cada um dos componentes pode ser recomendada. Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada a alteração direta da monoterapia para a combinação em dose fixa.

Duração do tratamento

O tratamento com Concor® HCT 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 naqueles com doença cardíaca isquêmica.

Orientações para populações especiais

- Uso em presença de insuficiência renal: na insuficiência renal de leve à moderada, a eliminação de hidroclorotiazida (componente de Concor® HCT) encontra-se reduzida; desta forma, deve ser dada preferência à administração da concentração mais baixa (5 mg/12.5 mg).
- Uso em idosos: normalmente não é necessário ajuste de dose em idosos.
- Uso pediátrico: não há experiência com o uso pediátrico do Concor® HCT; desta forma, o emprego em crianças não pode ser recomendado

Doses perdidas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir. As frequências são definidas em muito comuns ($> 1/10$); comuns ($1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raros: agranulocitose.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comuns: hiperglicemia, hiperuricemia, distúrbios hidroeletrólíticos (particularmente hipopotassemia e hiponatremia, como também hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia).

Incomuns: perda de apetite.

Muito raros: alcalose metabólica.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, distúrbios do sono.

Raros: pesadelos, alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tontura*, cefaleia*.

Distúrbios oculares

Raros: fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado em pacientes que usem lentes de contato), distúrbios visuais.

Muito raros: conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raros: distúrbios da audição.

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios vasculares

Comuns: sensação de frio ou dormência nas extremidades.

Incomuns: hipotensão ortostática.

Raros: síncope.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

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

Raros: rinite alérgica.

Frequência não conhecida: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrointestinais

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

Incomuns: dores abdominais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

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

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomuns: fraqueza muscular, câibras musculares.

Distúrbios da mama e sistema reprodutivo

Raros: distúrbios da potência.

Distúrbios gerais

Comuns: fadiga*.

Incomuns: astenia.

Muito raros: dor torácica.

Exames de diagnóstico

Comuns: níveis aumentados de triglicerídeos e colesterol, glicosúria.

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

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

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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

Conduta

Em geral, se uma superdose ocorre, recomenda-se descontinuação de Concor[®] HCT e tratamento de suporte e sintomático.

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0372

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

Fabricado por Merck KGaA,

Darmstadt - Alemanha

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/08/2017.



CONCOR® HCT - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/08/2017		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2017		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: nova logomarca da empresa	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg
04/07/2016	2024897/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2016	2024897/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Composição (atualização DCB) Dizeres legais (Farm. Resp.).	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg
24/10/2014	0959058/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	0959058/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Contraindicações / Advertências e Precauções	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg
20/06/2014	0488683/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	0488683/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg
11/12/2013	1046412/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2013	1046412/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas VP/VPS Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg

CONCOR® HCT - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2013	0258656/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2013	0258656/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica (Adequação à RDC 47/09 transformada em notificação, conforme permitido pela RDC 60/2012	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	comprimidos revestidos 5/12,5 mg 10/25 mg