IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Merck S.A.
Concor
Fumarato de bisoprolol

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Embalagem com 14, 20, 28, 30, 50, 56 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Cada comprimido revestido contém:
Concor® 1,25
Fumarato de bisoprolol 1,25 mg
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado,dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol, dimeticona, talco e dióxido de titânio.

Concor® 2,5
Fumarato de bisoprolol 2,5 mg
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol, dimeticona e dióxido de titânio.

Concor® 5,0
Fumarato de bisoprolol 5 mg
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol, dimeticona, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Concor® 10,0
Fumarato de bisoprolol 10 mg
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol, dimeticona, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Concor® é um betabloqueador, empregado para baixar a pressão arterial de pessoas que sofrem de hipertensão e para pessoas com problemas cardíacos causados por lesões nas artérias coronárias (angina de peito) (5 e 10mg) e insuficiência cardíaca crônica (todos os níveis).

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?
Concor®1,25 , Concor® 2,5 :
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores ECA, e diuréticos, e opcionalmente glicosídeos cardíacos.

Concor®5 , Concor® 10 :
Tratamento de pressão sanguínea alta (hipertensão)
Tratamento de doença cardíaca coronária (angina de peito)
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores ECA, e diuréticos, e opcionalmente glicosídeos cardíacos.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Contra-indicações
O produto não deve ser usado em:
− Insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de insuficiência cardíaca descompensada que precise de terapia intravenosa com substâncias que aumentem a contratilidade do coração;
− pacientes com choque de origem cardíaca (choque cardiogênico);
− perturbações severas da condução atrioventricular (bloqueio AV de segundo ou terceiro grau) sem marca-passo;
− doença do nó sinusal;

− bloqueio sino-atrial;
− pacientes com sintomas evidentes causando diminuição da frequência cardíaca (bradicardia sintomática);
− sintomas causando pressão sanguínea diminuída (hipotensão sintomática);
− asma brônquica severa ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa;
− formas severas de doença oclusiva arterial periférica ou síndrome de Raynaud;
− tumores não tratados da glândula adrenal (feocromocitoma);
− acidose metabólica;
− pacientes com alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

O produto deve ser usado cuidadosamente em pacientes:
− com diabetes *melittus* e flutuação extrema dos níveis de glicose no sangue: sintomas marcantes de redução de glicose no sangue (hipoglicemia) tais como taquicardia, palpitações ou sudorese podem ser mascarados;
− jejum absoluto;
− terapia de dessensibilização em andamento;
− perturbações leves da condução atrioventricular (bloqueio AV de primeiro grau);
− perturbação do fluxo sanguíneo nos vasos coronários devido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal);
− doença arterial periférica obstrutiva (pode ocorrer agravamento dos sintomas, em especial no início da terapia);
− pacientes com psoríase ou com histórico pessoal de psoríase;

Sistema respiratório: Na asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas sintomáticas, indica-se terapia broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer, ocasionalmente, um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes com asma, requerendo uma dose maior de beta2-simpatomiméticos.

Reações alérgicas: Betabloqueadores, incluindo o **Concor®**, podem aumentar a sensibilidade a alergênicos e a severidade das reações anafiláticas uma vez que a contra-regulação adrenérgica sob beta-bloqueio pode ser aliviada. O tratamento com adrenalina pode, nem sempre, render o efeito terapêutico esperado.

Anestesia geral: Em pacientes submetidos a anestesia geral, o anestesista deve estar ciente do beta-bloqueio. Caso se considere necessário retirar o **Concor®** antes da cirurgia, isso deve ser feito gradualmente, e completado cerca de 48 horas antes da anestesia.

Feocromocitoma: Em pacientes com tumor da glândula adrenal (feocromocitoma) o **Concor®** somente deve administrado após um bloqueio alfa-receptor prévio.

Tireotoxicose: Sob tratamento com **Concor®** os sintomas de hiperfunção da tireóide (tireotoxicose) podem ser mascarados.

Populações especiais
Até o presente momento não há suficiente experiência terapêutica disponível para o **Concor®**, em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes melittus do tipo I, dependentes de insulina, função renal severamente prejudicada, função hepática severamente prejudicada, cardiomiopatia restritiva, doenças do coração congênitas ou doença cardíaca valvar orgânica hemodinamicamente relevante concomitantes. Não há, também, experiência terapêutica suficiente disponível em pacientes com insuficiência cardíaca e infarto miocárdico no período dos últimos 3 meses.
Não há experiência suficiente com o bisoprolol em crianças, assim sendo, o uso de **Concor®** não pode ser recomendado para as mesmas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Em um estudo com pacientes sofrendo de doença arterial coronariana o bisoprolol não afetou o desempenho ao dirigir dos pacientes. Entretanto, dependendo da resposta individual do paciente ao tratamento, pode haver impedimento na capacidade de dirigir ou usar máquinas. Isso precisa ser considerado em particular no início do tratamento, ao haver mudança de medicamento, ou em conjunção com álcool.

Gravidez e lactação
Durante a gravidez o **Concor®** somente é recomendado após cuidadosa avaliação da taxa de risco-benefício feita pelo médico. Em geral, os beta-bloqueadores reduzem o fluxo sanguíneo placentário e

podem afetar o desenvolvimento do feto. Os fluxos sanguíneos placentários e uterinos, assim como o crescimento do feto devem ser monitorados e, em caso de efeitos nocivos sobre a gravidez ou sobre o feto, medidas terapêuticas alternativas devem ser consideradas.
O recém-nascido deve ser monitorado de perto após o parto. Podem ocorrer sintomas de glicose reduzida no sangue e taxa de pulso mais lenta, geralmente nos primeiros três (3) dias de vida.

Não há dados sobre excreção de bisoprolol em leite humano ou de segurança da exposição ao bisoprolol em crianças. Assim sendo, a administração de **Concor®** não é recomendada durante a amamentação.

Advertências
O uso de **Concor®** requer um constante acompanhamento médico, especialmente no início do tratamento. O tratamento não deve ser interrompido sem o consentimento de seu médico. A súbita interrupção do tratamento com beta-bloqueadores pode, em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, causar agravamento de angina de peito, arritmia ventricular ou infarto miocárdico. Caso o paciente sofra de hipertireoidismo, a súbita interrupção pode causar aumento dos sintomas.

Este medicamento não é recomendado para crianças de qualquer faixa etária.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem a devida orientação médica.

Informe imediatamente ao seu médico no caso de suspeita de gravidez.

Informe seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe seu médico caso você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

Cuidados
Uma vez que o medicamento diminui a pressão sanguínea, alguns pacientes podem ter sua capacidade para dirigir veículo ou operar máquina prejudicada, especialmente no início do tratamento ou no caso de uso simultâneo de álcool. Informe seu médico acerca de quaisquer medicamentos que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

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

O efeito e tolerabilidade dos medicamentos podem ser influenciados pela ingestão simultânea de outro medicamento. Tais interações também podem ocorrer caso tenha decorrido um curto espaço de tempo desde o uso de outro medicamento. Informe ao seu médico se estiver tomando quaisquer outros medicamentos – mesmo aqueles sem prescrição médica.

Combinações não recomendadas
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável
Agentes anti-arrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona) podem aumentar o efeito depressivo do Concor sobre a condução do impulso atrioventricular e da contratilidade do coração.

Todas as indicações
Antagonistas de cálcio do tipo verapamil e, em uma menor extensão do tipo diltiazem, podem levar a uma contratilidade reduzida do músculo cardíaco e condução do impulso atrioventricular retardado quando usados, concomitantemente, com o Concor. Em especial, a 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), podem levar a uma redução da freqüência cardíaca e do volume cardíaco, assim como a vasodilatação devido a uma diminuição no tônus simpático central. A retirada abrupta, particularmente se antes da descontinuação do beta-bloqueador, pode aumentar o risco de “hipertensão rebote”.

Combinações a serem usadas com cautela
Tratamento de hipertensão ou doença cardíaca coronária (angina de peito)

Agentes anti-arrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona), podem aumentar o efeito depressivo do **Concor®** sobre a condução do impulso atrioventricular e da contratilidade do coração.

Todas as indicações
Antagonistas de cálcio do tipo diidropiridínicos (ex.n nifedipina, amlodipina), podem aumentar o risco de hipotensão quando usados concomitantemente com o **Concor®**. Não se pode excluir um risco aumentado de maior deterioração da função de bombeamento ventricular, em pacientes com insuficiência cardíaca.

Agentes anti-arrítmicos classe III (ex. amiodarona) podem aumentar o efeito inibidor do **Concor®** sobre a condução do impulso atrioventricular.

ß-bloqueadores tópicos (e.g. colírios para tratamento de glaucoma) podem aumentar os efeitos sistêmicos do **Concor®**.

Medicamentos parassimpatomiméticos podem aumentar o efeito inibidor sobre a condução do impulso atrioventricular e o risco de bradicardia quando usado concomitantemente com o **Concor®**.

O efeito da diminuição de açúcar no sangue da insulina, ou de medicamentos anti-diabéticos orais, pode ser aumentado. Os sinais de advertência de redução de glicose no sangue (hipoglicemia) – taxa cardíaca especialmente acelerada (taquicardia) – podem ser mascarados ou suprimidos. Tais interações são consideradas como ocorrendo mais provavelmente com ß-bloqueadores não seletivos.

Os agentes anestésicos podem aumentar o risco de ações cardiodepressivas do **Concor®**., levando à hipotensão.

Glicosídeos cardíacos (digitálicos) podem levar a um aumento no tempo de condução do impulso e, dessa maneira, na taxa cardíaca quando usados concomitantemente com o **Concor®**.

Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) podem reduzir o efeito de redução da pressão sanguínea do **Concor®**.

β-Simpatomiméticos (e.g. isoprenalina, dobutamina) usados em combinação com o **Concor®** podem levar a um efeito reduzido de ambos agentes.
Uma combinação de **Concor®** com simpatomiméticos que ativam tanto β- quanto α-adrenoceptores (e.g. noradrelina, adrenalina) pode intensificar os efeitos vasoconstritores mediados por α-adrenoceptores destes agentes levando a aumento de pressão sanguínea. Tais interações são consideradas mais prováveis com β-bloqueadores não seletivos.

Agentes anti-hipertensivos assim como outros medicamentos com potencial para baixar a pressão sanguínea (e.g. antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas) podem aumentar o efeito de diminuição da pressão sanguínea do **Concor®**.

Combinações a serem consideradas
A mefloquina pode aumentar o risco de desaceleração da frequência cardíaca (bradicardia), caso seja usado em combinação com o **Concor®**.
Inibidores de oxidase monoamina (exceto inibidores β-MAO) podem melhorar o efeito hipotensivo dos beta-bloqueadores. O uso concomitante pode também ser um risco para crise hipertensiva.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Aspectos físicos
Concor® 1.25 – comprimidos brancos e redondos.
Concor® 2.5 – comprimidos em forma de coração,brancos e sulcados.
Concor® 5 – comprimidos em forma de coração, brancos amarelados e sulcados.
Concor® 10 – comprimidos em forma de coração, laranja pálido-laranja claro e sulcados.

Características organolépticas
Leia item Aspectos Físicos

Dosagem
Tratamento de hipertensão ou angina de peito.
Em todos os casos o regime de dosagem é ajustado individualmente por seu médico, de acordo, em particular, com a pulsação e o sucesso terapêutico.

A dose inicial normal é 5mg de Fumarato de bisoprolol (1 comprimido de **Concor**® **5**) uma vez ao dia. Caso seja necessário, a dose pode ser aumentada para 10mg de Fumarato de bisoprolol (1 comprimido de **Concor**®**10**) uma vez ao dia.

A dose máxima recomendada é de 20mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia.

O **Concor**® deve ser usado com cautela em pacientes com hipertensão ou angina de peito, e conseqüente insuficiência cardíaca.

Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável
O início do tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com o **Concor**® necessita de uma fase de titulação especial, e requer monitoramento regular pelo médico.
Uma pré-condição para o tratamento com bisoprolol é insuficiência cardíaca crônica estável sem insuficiência aguda.
Recomenda-se que o médico executando o tratamento seja experiente no gerenciamento de insuficiência cardíaca crônica.

A dose inicial recomendada é 1.25mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia. Dependendo da tolerância individual, a dose é aumentada gradualmente para 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg e 10mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, em intervalos de duas ou mais semanas.

1ª semana: 1.25mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

2ª semana:2.5mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

3ª semana: 3.75mg de Fumarato de bisoprolol (um comprimido de **Concor**® **1,25** e um comprimido de **Concor**® **2,5**) uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

4ª – 7ª semana: 5mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

8ª – 11ª semana: 7.5mg de Fumarato de bisoprolol (um comprimido de **Concor**® **2,5** e um comprimido de **Concor**® **5**) uma vez ao dia, caso bem tolerado aumentar para

12ª semana em diante: 10mgde Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia como manutenção do tratamento.

Caso um aumento de dosagem não seja bem tolerado, o tratamento deve ser mantido com uma dosagem mais baixa.
A dose máxima recomendada é de 10mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia. É recomendado um monitoramento rigoroso dos sinais vitais (pressão sanguínea, freqüência cardíaca) e sintomas de piora da insuficiência cardíaca durante a fase de titulação.

Modificação do tratamento
Caso, durante a fase de titulação ou depois desta, ocorram piora transitória da insuficiência cardíaca, retenção de líquido, hipotensão ou bradicardia, recomenda-se a reconsideração da dosagem da medicação concomitante. Também pode ser necessário baixar temporariamente a dose de bisoprolol, ou considerar a descontinuação.
A re-introdução e/ou re-titulação do bisoprolol deve sempre ser considerada quando o paciente se tornar novamente estável.

Duração do tratamento para todas as indicações
O tratamento com o **Concor**® é, geralmente, uma terapia a longo prazo.

Não parar o tratamento abruptamente, ou mudar a dose recomendada, sem falar primeiro com seu médico, uma vez que isso pode levar a uma piora transitória da condição cardíaca. Especialmente em pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento não deve ser descontinuado subitamente. Caso seja necessária a descontinuação, a dose diária é diminuída gradualmente.

Populações especiais
Deficiência hepática ou renal:
Tratamento de hipertensão ou angina de peito: em pacientes com desordens das funções hepáticas ou renais de severidade leve a moderada, normalmente não é necessário ajuste na dosagem. Em pacientes

com deficiência renal severa (liberação de creatinina < 20ml/min) e em pacientes com deficiência hepática severa, não deve ser excedida uma dose diária de 10mg de Fumarato de bisoprolol.
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável: não há informação acerca da farmacocinética do bisoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e deficiência renal ou hepática concomitante. A titulação da dose nessas populações deve, portanto, ser feita com particular cautela.

Idosos:
Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Como usar o medicamento
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigação, com algum líquido, pela manhã, com ou sem alimento.
Siga a orientação de seu médico, sempre observando o horário, doses e duração do tratamento. O uso de **Concor®** requer um constante acompanhamento médico, especialmente no início do tratamento.

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

Não interrompa o tratamento seu o conhecimento do seu médico.

Não use o 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?
Reações
Os efeitos adversos descritos abaixo estão separados de acordo com um sistema de classes de órgãos. As freqüências estão classificadas como a seguir:
Muito comum (afeta mais de 1 pessoa em 10)
Comum (afeta menos de 1 pessoa em dez 10)
Incomum (afeta menos de 1 pessoa em 100)
Raro (afeta menos de 1 pessoa em 1.000)
Muito raro (afeta menos de 1 pessoa em 10.000)

Investigações
Raro: triglicérides aumentados, enzimas hepáticas aumentadas (TGO, TGP).

Desordens cardíacas
Muito comum: bradicardia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica)
Comum: piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica)
Incomum: distúrbios da condução AV; bradicardia (em pacientes com hipertensão ou angina de peito); piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com hipertensão ou angina de peito)

Desordens do sistema nervoso
Comum: tontura*, dor de cabeça*

Desordens oculares
Raro: fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado caso o paciente use lentes de contato)
Muito raro: conjuntivite

Desordens do labirinto e ouvido
Raro: desordens na audição

Desordens mediastinais, torácicas e respiratórias
Incomum: broncoespasmo em pacientes com asma brônquica, ou histórico de doença obstrutiva das vias aéreas.
Raro: rinite alérgica

Desordens gastrointestinais
Comum: reclamações gastrointestinais como náusea, vômito, diarréia, constipação.

Desordens do tecido subcutâneo e pele
Raro: reações de hipersensibilidade tais como coceira, vermelhidão, erupções.
Muito raro: alopecia. Os beta-bloqueadores podem provocar, ou piorar, a psoríase ou induzir erupções semelhantes a psoríase.

Desordens do tecido conectivo e musculoesquelético
Incomum: fraqueza muscular, câimbras musculares.

Desordens vasculares
Comum: sensação de frio ou dormência nas extremidades, hipotensão, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca.

Desordens em geral
Comum: astenia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica) fadiga*
Incomum: astenia (em pacientes com hipertensão ou angina de peito)

Desordens hepatobiliares
Raro: hepatite

Desordens do seio e sistema reprodutivo
Raro: desordens de potência.

Desordens psiquiátricas
Incomum: depressão, desordens do sono
Raro: pesadelos, alucinações

Aplica-se somente a pacientes com hipertensão ou angina de peito.

*Estes sintomas ocorrem, especialmente, no início da terapia. Eles são geralmente leves e desaparecem, normalmente, nas primeiras 1-2 semanas.

Informe ao seu médico se notar quaisquer dos efeitos colaterais listados acima, ou quaisquer outros efeitos indesejáveis ou inesperados. Para prevenir reações graves, fale com um médico imediatamente caso um efeito colateral, ocorrido repentinamente, seja severo ou piore rapidamente.

O QUE FAZER CASO ALGUÉM INGIRA UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?
Os sinais mais frequentemente observados com a superdose de beta-bloqueadores são baixa freqüência cardíaca (bradicardia), hipotensão, insuficiência cardíaca aguda, broncoespasmo e hipoglicemia. No caso de suspeita de superdose de Concor, favor informar seu médico imediatamente. Dependendo do grau de superdose, seu médico pode então decidir quais medidas tomar.
Em geral, se ocorre superdose, o tratamento com bisoprolol é suspenso e é fornecido tratamento sintomático e de apoio. Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter em temperatura ambiente (15º C – 30º C). Proteger de luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido longe do alcance de crianças.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: betabloqueadores simples.

Propriedades farmacodinâmicas: O princípio ativo de **Concor®** é o fumarato de bisoprolol, agente beta-bloqueador provido de seletividade beta 1 e destituído de ação simpatomimética intrínseca (ASI) e efeito de estabilização de membrana. Somente apresenta afinidade muito baixa ao β2-receptor dos músculos lisos dos brônquios e vasos, assim como aos β2-receptores concernentes com a regulação metabólica. Assim sendo, não se espera, geralmente, que o bisoprolol influencie a resistência das vias aéreas e os efeitos metabólicos mediados por β2. Sua seletividade β1 estende-se além da faixa de dosagem terapêutica.
O bisoprolol não possui efeito inotrópico negativo pronunciado.

O bisoprolol alcança seu efeito máximo 3-4 horas após administração oral. A meia vida de eliminação de plasma de 10-12 horas fornece 24 horas de eficácia após uma dosagem única diária.
O efeito anti-hipertensivo máximo do bisoprolol é, geralmente, alcançado após 2 semanas.
Na administração aguda em pacientes com doença coronária sem insuficiência cardíaca crônica, o bisoprolol reduz a freqüência cardíaca e o volume de ejeção, reduzindo, assim, o débito cardíaco e o consumo de oxigênio. Na administração crônica a inicialmente elevada resistência periférica diminui. Entre outras, a depressão da atividade renina no plasma é debatida como um mecanismo da ação subjacente ao efeito anti-hipertensivo dos β-bloqueadores.
O bisoprolol diminui a resposta à atividade simpatoadrenérgica através do bloqueio dos β-receptores cardíacos. Isto causa uma diminuição na freqüência cardíaca e em contratilidade, e, assim, uma redução do consumo de oxigênio miocárdico, o qual é o efeito desejado na angina de peito com doença coronária subjacente.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: o bisoprolol é quase completamente (>90%) absorvido a partir do trato gastrointestinal e, devido a sua pequena primeira passagem de metabolismo de cerca de 10%, ele possui uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 90% após a administração oral.

Distribuição: o volume de distribuição é de 3.5L/kg. Possui baixa conectividade às proteínas plasmáticas (cerca de 30%).

Metabolismo. O bisoprolol é metabolizado via caminhos oxidantes sem conjugação subseqüente. Todos os metabólitos, sendo muito polares, são eliminados pelos rins. Os maiores metabólitos no plasma e na urina humanos foram descobertos como isentos de atividade farmacológica. Dados *in vitro* de estudos em microssomos de fígado humano mostram que o bisoprolol é metabolizado primariamente via CYP3A4 (~95%) com CYP2D6 apenas desempenhando um papel menor.

Eliminação. A liberação do bisoprolol é "equilibrada" entre a eliminação renal da molécula não alterada (~50%) e o metabolismo hepático (~50%) para metabólitos que são, também, excretados renalmente. A liberação total do bisoprolol é de aproximadamente 15 l/h. O bisoprolol tem uma meia vida de eliminação de 10-12 horas.

A farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável e com funções renais ou hepáticas prejudicadas, não foi estudada.

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA estágio III) os níveis de plasma do bisoprolol são mais altos e a meia vida é prolongada se comparados a voluntários saudáveis. A concentração máxima de plasma em estado pronto é 64+21 ng/ml em uma dose diária de 10mg, e a meia vida é de 17+5 horas.

O bisoprolol possui cinética linear, independente de idade.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os achados em estudos clínicos hemodinâmicos de curto prazo são consistentes com aqueles observados com outros beta-bloqueadores. Os efeitos hemodinâmicos do bisoprolol são, principalmente, mais devidos a seus efeitos cronotópicos negativos do que seus efeitos inotrópicos negativos, com poucas mudanças observadas no volume sistólico, na pressão da aurícula direita ou na pressão capilar. Em dose única diária ele possui um efeito seguro, por 24 horas, em pacientes com hipertensão e angina. Em ambas as indicações o bisoprolol é eficiente em até 90% dos casos.
No total, 2.647 pacientes foram incluídos no estudo CIBIS II. 83% (n = 2.202) eram NYHA classe III e 17% (n = 445) eram NYHA classe IV. Possuíam insuficiência cardíaca sistólica sintomática estável (fração de ejeção < 35%, baseado em ecocardiografia). A mortalidade total foi reduzida de 17.3% para 11.8% (redução relativa de 34%). Foram observados diminuição na morte súbita (3.6% versus 6.3%, redução relativa de 44%) e número reduzido de episódios de insuficiência cardíaca que necessitassem de internação hospitalar (12% versus 17.6%, redução relativa de 36%). Finalmente, foi mostrada uma melhora significativa do status funcional de acordo com a classificação de NYHA. Durante a iniciação e titulação de bisoprolol, foram observadas internações hospitalares devidas a bradicardia (0.53%), hipotensão (0.23%), e descompensação aguda (4.97%), mas estas não foram mais freqüentes do que no grupo placebo (0%, 0.3% e 6.74%). O número de acidentes vasculares cerebrais fatais ou incapacitantes durante o período total do estudo foi de 20 no grupo bisoprolol, e 15 no grupo placebo.
O estudo CIBIS III investigou 1.010 pacientes com idade 65 anos com insuficiência cardíaca crônica (ICC; NYHA classe II ou III) de leve a moderada, e fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 35%, que não

houvessem recebido tratamento anterior com inibidores ECA, beta-bloqueadores ou bloqueadores de receptores de angiotensina.
Houve uma tendência para uma maior freqüência de descompensação da insuficiência cardíaca quando bisoprolol foi utilizado incialmente nos primeiros 6 meses de tratamento. Não-inferioridade de bisoprolol-primeiro não foi observada na análise per-protocol, apesar das duas estratégias de tratamento terem demonstrado níveis equivalentes de redução do desfecho primário (morte ou hospitalização) ao final do estudo (32.4% no grupo bisoprolol-primeiro vs 33.1% no grupo enalapril-primeiro na análise per-protocol). O estudo demontrou que bisoprolol pode também ser utilizado em idosos com insuficiência cardíaca crônica leve a moderada

Referências:
1. Lancaster SG, Sorkin EM. Bisoprolol: uma revisão preliminar de sua farmacodinâmica e propriedades farmacocinéticas, e eficácia terapêutica na hipertensão e angina de peito. Drugs 1988; 36: 256-85.

2. Johns TE, Lopez LM. Bisoprolol: apenas outro beta-bloqueador para hipertensão ou angina? Ann Pharmacother 1995; 29: 403-14.

3. CIBIS-II Investigators and Committees. Insuficiência Cardíaca – Bisoprolol Estudo II (CIBIS-II): um estudo randomizado. Lancet 1999;<0} 353: 9-13.

4. Willenheimer R et al. Efeito na sobrevivência e hospitalização com o início de tratamento para insuficiência cardíaca crônica com Bisoprolol seguido por Enalapril, quando comparado com a seqüência oposta. Resultados do Estudo Bisoprolol na Insuficiência Cardíaca III (***C****ardiac* ***I****nsuficiency* ***Bis****oprolol Study* – CIBIS ***III***). Circulation, 2005; 112: 2426-2435 .

INDICAÇÕES
Concor®1,25 , Concor® 2,5 :
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores ECA, e diuréticos, e opcionalmente glicosídeos cardíacos.

Concor®5 , Concor® 10 :
Tratamento de pressão sanguínea alta (hipertensão)
Tratamento de doença cardíaca coronária (angina de peito)
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores ECA, e diuréticos, e opcionalmente glicosídeos cardíacos.

CONTRA-INDICAÇÕES
Contra-indicações
O produto não deve ser usado em:
− Insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de insuficiência cardíaca descompensada que precise de terapia intravenosa com substâncias que aumentem a contratilidade do coração;
− pacientes com choque de origem cardíaca (choque cardiogênico);
− perturbações severas da condução atrioventricular (bloqueio AV de segundo ou terceiro grau) sem marca-passo;
− doença do nó sinusal;
− bloqueio sino-atrial;
− pacientes com sintomas evidentes causando diminuição da frequência cardíaca (bradicardia sintomática);
− sintomas causando pressão sanguínea diminuída (hipotensão sintomática);
− asma brônquica severa ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa;
− formas severas de doença arterial obstrutiva periférica ou síndrome de Raynaud;
− tumores não tratados da glândula adrenal (feocromocitoma);
− acidose metabólica;
− pacientes com alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

O produto deve ser usado cuidadosamente em pacientes:
− com diabetes *melittus* e flutuação extrema dos níveis de glicose no sangue: sintomas marcantes de redução de glicose no sangue (hipoglicemia) tais como taquicardia, palpitações ou sudorese podem ser mascarados;
− jejum absoluto;

- terapia de dessensibilização em andamento;
- perturbações leves da condução atrioventricular (bloqueio AV de primeiro grau);
- perturbação do fluxo sanguíneo nos vasos coronários devido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal);
- doença arterial obstrutiva periférica (pode ocorrer agravamento dos sintomas, em especial no início da terapia);
- pacientes com psoríase ou com histórico pessoal de psoríase;

Sistema respiratório: Na asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas sintomáticas, indica-se terapia broncodilatadora concomitante. Pode ocorrer, ocasionalmente, um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes com asma, requerendo uma dose maior de beta2-simpatomiméticos.

Reações alérgicas: Betabloqueadores, incluindo o **Concor**®, podem aumentar a sensibilidade a alergênicos e a severidade das reações anafiláticas uma vez que a contra-regulação adrenérgica sob beta-bloqueio pode ser aliviada. O tratamento com adrenalina pode, nem sempre, render o efeito terapêutico esperado.

Anestesia geral: Em pacientes submetidos a anestesia geral, o anestesista deve estar ciente do beta-bloqueio. Caso se considere necessário retirar o **Concor**® antes da cirurgia, isso deve ser feito gradualmente, e completado cerca de 48 horas antes da anestesia.

Feocromocitoma: Em pacientes com tumor da glândula adrenal (feocromocitoma) o **Concor**® somente deve administrado após um bloqueio alfa-receptor prévio.

Tireotoxicose: Sob tratamento com **Concor**® os sintomas de hiperfunção da tireóide (tireotoxicose) podem ser mascarados.

Populações especiais
Até o presente momento não há suficiente experiência terapêutica disponível para o **Concor**®, em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes melittus do tipo I, dependentes de insulina, função renal severamente prejudicada, função hepática severamente prejudicada, cardiomiopatia restritiva, doenças do coração congênitas ou doença cardíaca valvar orgânica hemodinamicamente relevante concomitantes. Não há, também, experiência terapêutica suficiente disponível em pacientes com insuficiência cardíaca e infarto miocárdico no período dos últimos 3 meses.

Não há experiência suficiente com o bisoprolol em crianças, assim sendo, o uso de **Concor**® não pode ser recomendado para as mesmas.

Este medicamento não é recomendado para crianças de qualquer faixa etária.

MODO DE USAR
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigação, com algum líquido, pela manhã, antes, durante ou após o café da manhã. Siga a orientação de seu médico, sempre observando o horário, doses e duração do tratamento. O uso de **Concor®** requer um constante acompanhamento médico, especialmente no início do tratamento.

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

Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável
Os pacientes devem estar estáveis (sem insuficiência aguda) quando for iniciado o tratamento com bisoprolol. Recomenda-se que o médico encarregado do tratamento seja experiente no gerenciamento de insuficiência cardíaca crônica.
Piora transitória da insuficiência cardíaca, hipotensão ou bradicardia podem ocorrer durante o período de titulação e após.

Fase de titulação
O tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com o bisoprolol requer uma fase de titulação.
A dose inicial recomendada é 1.25mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia. Dependendo da tolerância individual, a dose é aumentada gradualmente para 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg e 10mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, em intervalos de duas ou mais semanas.
Caso um aumento de dosagem não seja bem tolerado, o tratamento deve ser mantido com uma dosagem mais baixa.

1ª semana: 1.25mgFumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

2ª semana: 2.5mg Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

3ª semana: 3.75mg de Fumarato de bisoprolol (um comprimido de **Concor® 1,25** e um comprimido de **Concor® 2,5**) uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

4ª – 7ª semana: 5mg de Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia, caso seja bem tolerado aumentar para

8ª – 11ª semana: 7.5mg de Fumarato de bisoprolol (um comprimido de **Concor® 2,5** e um comprimido de **Concor® 5**) uma vez ao dia, caso bem tolerado aumentar para

12ª semana em diante:10mg Fumarato de bisoprolol uma vez ao dia como manutenção do tratamento.

Caso um aumento de dosagem não seja bem tolerado, o tratamento deve ser mantido com uma dosagem mais baixa.

A dose máxima recomendada é de 10mg uma vez ao dia.
É recomendado um monitoramento rigoroso dos sinais vitais (pressão sanguínea, freqüência cardíaca) e sintomas de piora da insuficiência cardíaca durante a fase de titulação.

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

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

ADVERTÊNCIAS
A iniciação do tratamento com bisoprolol necessita de monitoramento regular.
Especialmente em pacientes com doença cardíaca isquêmica, a cessação da terapia com o bisoprolol não deve feita abruptamente a menos que claramente indicada, porque isso pode levar a uma piora transitória da condição cardíaca.
O bisoprolol deve ser usado com cautela em pacientes com hipertensão ou angina de peito, acompanhadas de insuficiência cardíaca.

<u>Aplica-se somente à ICC:</u>
O início do tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com bisoprolol necessita de monitoramento regular.
Não há experiência terapêutica do tratamento com bisoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca, apresentando as seguintes doenças e condições:
- Diabetes *mellitus* dependente de insulina (tipo I)
- Função renal gravemente prejudicada
- Função hepática gravemente prejudicada
- Cardiomiopatia restritiva

- Doença cardíaca congênita
- Doença valvular orgânica hemodinamicamente significativa
- Infarto miocárdico nos últimos 3 meses

O Bisoprolol deve ser usado com cautela em:
- Diabetes *melittus* com flutuação extrema dos níveis de glicose no sangue. Sintomas de hipoglicemia (e.g. taquicardia, palpitações ou sudorese) podem ser mascarados;
- Jejum estrito;
- Terapia de dessensibilização em andamento. Assim como outros beta-bloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade a alergênicos, quanto a gravidade das reações anafiláticas. O tratamento com epinefrina pode, nem sempre, render o efeito terapêutico esperado.
- Bloqueio AV de primeiro grau,
- Angina de Prinzmetal
- Doença arterial obstrutiva periférica. Pode ocorrer agravamento dos sintomas, em especial no início da terapia.

Na asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, as quais podem causar sintomas, a terapia broncodilatadora deve ser administrada concomitantemente. Ocasionalmente pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas em pacientes com asma, assim, a dose de beta2-estimulantes pode necessitar de aumento.

Em pacientes submetidos a anestesia geral o beta-bloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia miocárdica durante a indução e entubação, e período pós-operatório. Recomenda-se, atualmente, que a manutenção do beta-bloqueio seja continuada durante o período peri-operatório. O anestesista deve ficar atento ao beta-bloqueio por causa das potenciais interações com outras drogas, resultando em bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e da capacidade reflexa diminuída para compensar a perda de sangue. Caso se pense necessário retirar a terapia com beta-bloqueio antes da cirurgia, isso deve ser feito gradualmente e completado 48 horas antes da anestesia.

Assim como com outros beta-bloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade em relação a alergênicos quanto a reações anafiláticas. O tratamento com adrenalina nem sempre rende o efeito terapêutico esperado.

Pacientes com psoríase, ou com histórico de psoríase, somente devem receber beta-bloqueadores (e.g. bisoprolol) após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios.
Os sintomas de tireotoxicose podem ser mascarados sob o tratamento com bisoprolol.
Em pacientes com feocromocitoma o bisoprolol não deve ser administrado até depois do bloqueio alfa-receptor.

Gravidez e lactação:
Gravidez
O bisoprolol possui efeitos farmacológicos que podem causar efeitos nocivos sobre gravidez e feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores β-adrenoceptores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardamento de crescimento, morte intra-uterina, aborto e nascimento prematuro. Efeitos adversos (e.g. hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e em recém-nascidos. Se o tratamento com bloqueadores β-adrenoceptores é necessário, são preferíveis os bloqueadores adrenoceptores β 1 seletivos.
O **Concor®** não é recomendado durante a gravidez a menos que claramente necessário. Se o tratamento é considerado necessário, recomenda-se o monitoramento do fluxo sanguíneo útero-placentário e do crescimento fetal. No caso de efeitos prejudiciais na gravidez ou no feto, recomenda-se considerar um tratamento alternativo. O recém-nascido deve ser monitorado de perto. Sintomas de hipoglicemia e bradicardia são, geralmente, esperados nos primeiros 3 dias.

Lactação
Não há dados sobre a excreção de bisoprolol em leite humano ou sobre a segurança da exposição de bisoprolol em crianças.
Assim sendo, a amamentação não é recomendada durante a administração de **Concor®**.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Deficiência renal ou hepática
Aplica-se somente a hipertensão ou angina de peito:
Em pacientes com desordens de função renal ou hepática grau leve a moderado, normalmente não é necessário ajustar a dosagem. Em pacientes com deficiência renal grave (liberação de creatinina <20 ml/min) e em pacientes com desordens de função hepática graves, recomenda-se que não se exceda a dosagem diária de 10mg de bisoprolol.
A experiência com o uso de bisoprolol em pacientes de diálise renal é limitada; entretanto, não há evidência de que o regime de dosagem precise ser alterado.

Aplica-se somente a insuficiência cardíaca crônica:
Não há informações acerca da farmacocinética do bisoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e com deficiência da função hepática ou renal. O aumento da titulação nessas populações deve, assim, ser feito com cautela adicional.

Idosos
Não é necessário ajustar a dosagem.

Crianças
Não há experiência com bisoprolol em crianças, assim, seu uso não pode ser recomendado para crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: Em um estudo com pacientes coronoariopatas, o bisoprolol não prejudicou o desempenho ao dirigir. Entretanto, devido às variações individuais nas reações ao medicamento, a capacidade para dirigir ou para operar maquinário pode ser prejudicada. Isso é para ser considerado particularmente no início do tratamento, e no caso de mudança do medicamento, assim como em conjunção com álcool.

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

O efeito e tolerabilidade dos medicamentos podem ser influenciados pela ingestão simultânea de outro medicamento. Tais interações também podem ocorrer caso tenha decorrido um curto espaço de tempo desde o uso de outro medicamento. Informe ao seu médico se estiver tomando quaisquer outros medicamentos – mesmo aqueles sem prescrição médica.

Combinações não recomendadas
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável
Agentes anti-arrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona) podem aumentar o efeito depressivo do Concor sobre a condução do impulso atrioventricular e da contratilidade do coração.

Todas as indicações
Antagonistas de cálcio do tipo verapamil e, em uma menor extensão do tipo diltiazem, podem levar a uma contratilidade reduzida do músculo cardíaco e condução do impulso atrioventricular retardado quando usados, concomitantemente, com o Concor. Em especial, a 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), podem levar a uma redução da freqüência cardíaca e do volume cardíaco, assim como a vasodilatação devido a uma diminuição no tônus simpático central. A retirada abrupta, particularmente se antes da descontinuação do beta-bloqueador, pode aumentar o risco de “hipertensão rebote”.

Combinações a serem usadas com cautela
Tratamento de hipertensão ou doença cardíaca coronária (angina de peito)
Agentes anti-arrítmicos classe I (ex. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona), podem aumentar o efeito depressivo do Concor sobre a condução do impulso atrioventricular e da contratilidade do coração.

Todas as indicações
Antagonistas de cálcio do tipo diidropiridínicos (ex.n nifedipina, amlodipina), podem aumentar o risco de hipotensão quando usados concomitantemente com o **Concor**®. Não se pode excluir um risco aumentado de maior deterioração da função de bombeamento ventricular, em pacientes com insuficiência cardíaca.

Agentes anti-arrítmicos classe III (ex. amiodarona) podem aumentar o efeito inibidor do **Concor**®sobre a condução do impulso atrioventricular.

ß-bloqueadores tópicos (e.g. colírios para tratamento de glaucoma) podem aumentar os efeitos sistêmicos do **Concor**®.

Medicamentos parassimpatomiméticos podem aumentar o efeito inibidor sobre a condução do impulso atrioventricular e o risco de bradicardia quando usado concomitantemente com o **Concor**®..

O efeito da diminuição de açúcar no sangue da insulina, ou de medicamentos anti-diabéticos orais, pode ser aumentado. Os sinais de advertência de redução de glicose no sangue (hipoglicemia) – taxa cardíaca especialmente acelerada (taquicardia) – podem ser mascarados ou suprimidos. Tais interações são consideradas como ocorrendo mais provavelmente com ß-bloqueadores não seletivos.

Os agentes anestésicos podem aumentar o risco de ações cardiodepressivas do **Concor**®., levando à hipotensão.

Glicosídeos cardíacos (digitalis) podem levar a um aumento no tempo de condução do impulso e, dessa maneira, na taxa cardíaca quando usados concomitantemente com o **Concor**®..

Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) podem reduzir o efeito de redução da pressão sanguínea do **Concor**®..

β-Simpatomiméticos (e.g. isoprenalina, dobutamina) usados em combinação com o **Concor**®.podem levar a um efeito reduzido de ambos agentes.
Uma combinação de **Concor**®. com simpatomiméticos que ativam tanto β- quanto α-adrenoceptores (e.g. noradrelina, adrenalina) pode intensificar os efeitos vasoconstritores mediados por α-adrenoceptores destes agentes levando a aumento de pressão sanguínea. Tais interações são consideradas mais prováveis com β-bloqueadores não seletivos.

Agentes anti-hipertensivos assim como outros medicamentos com potencial para baixar a pressão sanguínea (e.g. antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas) podem aumentar o efeito de diminuição da pressão sanguínea do **Concor**®..

Combinações a serem consideradas
A mefloquina pode aumentar o risco de desaceleração da taxa cardíaca (bradicardia), caso seja usado em combinação com o **Concor**®..
Inibidores de oxidase monoamina (exceto inibidores β-MAO) podem melhorar o efeito hipotensivo dos beta-bloqueadores. O uso concomitante pode também ser um risco para crise hipertensiva.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
As seguintes definições aplicam-se à terminologia de freqüência usada daqui em diante.
Muito comum (≥ 10%), Comum (≥ 1% e < 10 %), Incomum (≥ 0.1% e <1%), Raro (≥ 0.01% e < 0.1%), muito raro (< 0.01%).

Investigações
Raro: triglicérides aumentados, enzimas hepáticas aumentadas (ALAT, ASAT).

Desordens cardíacas
Muito comum: bradicardia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica)
Comum: piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica)
Incomum: distúrbios da condução AV; bradicardia (em pacientes com hipertensão ou angina de peito); piora de insuficiência cardíaca pré-existente (em pacientes com hipertensão ou angina de peito)

Desordens do sistema nervoso
Comum: tontura*, dor de cabeça*

Desordens oculares
Raro: **fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado caso o paciente use lentes de contato)**
Muito raro: conjuntivite

Desordens do labirinto e ouvido
Raro: desordens na audição

Desordens mediastinais, torácicas e respiratórias
Incomum: broncoespasmo em pacientes com asma brônquica, ou histórico de doença obstrutiva das vias aéreas.
Raro: rinite alérgica

Desordens gastrointestinais
Comum: reclamações gastrointestinais como náusea, vômito, diarréia, constipação.

Desordens do tecido subcutâneo e pele
Raro: reações de hipersensibilidade tais como coceira, vermelhidão, erupções.
Muito raro: alopecia. Os beta-bloqueadores podem provocar, ou piorar, a psoríase ou induzir erupções semelhantes a psoríase.

Desordens do tecido conectivo e musculoesquelético
Incomum: fraqueza muscular, câimbras musculares.

Desordens vasculares
Comum: sensação de frio ou dormência nas extremidades, hipotensão, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca.
Incomum: hipotensão (em pacientes com hipertensão ou angina de peito) e hipotensão ortostática (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica)

Desordens em geral
Comum: astenia (em pacientes com insuficiência cardíaca crônica) fadiga*
Incomum: astenia (em pacientes com hipertensão ou angina de peito)

Desordens hepatobiliares
Raro: hepatite

Desordens do seio e sistema reprodutivo
Raro: disfunção erétil.

Desordens psiquiátricas
Incomum: depressão, desordens do sono
Raro: pesadelos, alucinações

Aplica-se somente a pacientes com hipertensão ou angina de peito

*Estes sintomas ocorrem, especialmente, no início da terapia. Eles são geralmente leves e desaparecem, normalmente, nas primeiras 1-2 semanas.

SUPERDOSE
Os sinais mais comuns esperados com uma superdose de beta-bloqueador são: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. Até a presente data, poucos casos de superdose (máximo: 2000mg) com bisoprolol foram relatados em pacientes de hipertensão e/ou doença coronária apresentando bradicardia e/ou hipotensão, todos os pacientes se recuperaram. Há uma ampla variabilidade inter-individual na sensibilidade a uma alta dose única de bisoprolol, e os pacientes com insuficiência cardíaca são provavelmente muito sensíveis.
Em geral, caso ocorra superdose, recomenda-se a descontinuação do tratamento com bisoprolol e deve-se administrar tratamento sintomático e de apoio. Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável. Com base nas ações farmacológicas esperadas e recomendações para outros beta-bloqueadores, as seguintes medidas gerais pode ser consideradas quando clinicamente garantidas.
Bradicardia: Administrar atropina intravenosa. Caso a resposta seja inadequada, pode-se administrar, cautelosamente, isoprenalina ou outro agente com propriedades cronotrópicas positivas. Em algumas circunstâncias, pode ser necessária a inserção de marca-passo transvenoso.
Hipotensão: Devem ser administrados fluidos intravenosos e vasopressores. O glucagon intravenoso pode ser útil.
Bloqueio AV (segundo ou terceiro grau): Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados com infusão de isoprenalina ou marca-passo temporário.

Piora aguda de insuficiência cardíaca: Administrar diuréticos IV, agentes inotrópicos, agentes vasodilatadores.
Broncoespasmo: Administrar terapia broncodilatadora como isoprenalina, medicamentos β2-simpatomiméticos e/ou aminofilina.
Hipoglicemia: Administrar glicose IV.

CONSERVAÇÃO
Manter em temperatura ambiente (15º C – 30º C). Proteger de luz e umidade.

CONSIDERAÇÕES LEGAIS

M.S. 1.0089.0194

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

Fabricado por Merck KGaA - Darmstadt – Germany
Importado e comercializado por: Merck, S.A.
Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571
Indústria Brasileira

VENDA SUJEITA A PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote datas de fabricação e validade: ver embalagem externa.