

CONCOR[®] Anlo
(hemifumarato de bisoprolol + besilato de anlodipino)

5 mg/5 mg
5 mg/10 mg
10 mg/5 mg
10 mg/10 mg

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde



Merck S/A

Estrada dos Bandeirantes 1099 | CEP 22710-571
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel: +55 21 2444-2140
Fax: +55 21 2444-2365
priscila.n.rodrigues@merckgroup.com

www.merckgroup.com

Concor[®] Anlo

hemifumarato de bisoprolol, besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Concor[®] Anlo 5 mg/5 mg; Concor[®] Anlo 5 mg/10 mg; Concor[®] Anlo 10 mg/5 mg; Concor[®] Anlo 10 mg/10 mg

Embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Concor[®] Anlo 5 mg/5 mg

hemifumarato de bisoprolol 5 mg

besilato de anlodipino 6,95 mg*

*equivalente a 5 mg de anlodipino base

Concor[®] Anlo 5 mg/10 mg

hemifumarato de bisoprolol 5 mg

besilato de anlodipino 13,9 mg*

*equivalente a 10 mg de anlodipino base

Concor[®] Anlo 10 mg/5 mg

hemifumarato de bisoprolol 10 mg

besilato de anlodipino 6,95 mg*

*equivalente a 5 mg de anlodipino base

Concor[®] Anlo 10 mg/10 mg

hemifumarato de bisoprolol 10 mg

besilato de anlodipino 13,9 mg*

*equivalente a 10 mg de anlodipino base

Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia de substituição

Concor[®] Anlo está indicado no tratamento da hipertensão como terapia de substituição em pacientes adequadamente controlados com medicamentos à base de bisoprolol e anlodipino administrados concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas sob a forma de comprimidos individuais.

Tratamento de segunda linha:

Concor[®] Anlo está indicado para o tratamento da hipertensão em pacientes cuja pressão arterial não pode ser controlada com monoterapia à base de bisoprolol ou anlodipino.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Relatório do Ensaio Clínico EMR200006-524 (Combinação em dose fixa de bisoprolol e anlodipino no tratamento da hipertensão arterial): Em um estudo multicêntrico randomizado fase III de 18 semanas (conduzido em 10 centros na Guatemala), 200 pacientes com pressão arterial não controlada com 5 mg de bisoprolol (n = 100, grupo com falha no bisoprolol) ou 5 mg de anlodipino (n = 100, grupo com falha no anlodipino) em monoterapia foram tratados com Concor[®] AM por 18 semanas. Pressão não controlada foi definida como: PA sistólica [PAS] \geq 140 mmHg, com ou sem PA diastólica [PAD] \geq 90 mmHg). Dados demográficos e características basais: a porcentagem de homens e mulheres designados para o estudo foi semelhante nos grupos anlodipino (20,6% homens e 79,4% mulheres) e bisoprolol (27,3% homens e 72,7% mulheres). Os indivíduos eram 99,0% e 100% hispânicos ou latinos nos grupos anlodipino e bisoprolol, respectivamente. A idade média (\pm DP) foi de $63,4 \pm 11,62$ e $59,6 \pm 12,05$ anos nos grupos anlodipino e bisoprolol, respectivamente. As faixas etárias foram de 39 a 89 anos para o grupo anlodipino e 34 a 85 anos para o grupo bisoprolol. A PA mediana no início do estudo foi de 149/91 mmHg para o grupo anlodipino e 148/92 mmHg para o grupo bisoprolol; A frequência cardíaca mediana basal foi de 72 e 67 bpm para os grupos anlodipino e bisoprolol, respectivamente. Houve reduções médias similares da PAS basal até o final do estudo no grupo com falha de bisoprolol e falha de anlodipino (redução de $25,9 \pm 12,82$ mmHg e de $24,7 \pm 11,67$ mmHg, respectivamente; $p < 0,001$ para ambos). A PAS média geral diminuiu $25,3 \pm 12,25$ mmHg ($p < 0,001$). A PAD média caiu $14,0 \pm 7,73$ mmHg no grupo com falha no bisoprolol e $13,0 \pm 9,38$ mmHg no grupo com falha na anlodipino, ambos com $p < 0,001$). As reduções médias da frequência cardíaca foram de $6,6 \pm 9,67$ bpm e $11,5 \pm 8,65$ bpm no grupo com falha de bisoprolol e falha de anlodipino; $p < 0,001$ para ambos). A maioria dos pacientes (83,2%) já apresentava controle da pressão arterial com bisoprolol/anlodipino 5/5mg em 6 semanas.¹

Shirure et al. (2012) conduziram um estudo de suporte que teve como objetivo avaliar e comparar o efeito de anlodipino, bisoprolol e da combinação de dose fixa de anlodipino + bisoprolol na pressão arterial em hipertensos essenciais em estágio 2. O estudo de Shirure et al. (2012) foi aberto, paralelo, comparativo, randomizado, controlado e prospectivo. O estudo foi conduzido no Departamento de Farmacologia, em colaboração com o Departamento de Medicina da Government Medical College and Hospital, Aurangabad, Índia. Foram incluídos no estudo sessenta pacientes (n = 60) de ambos os sexos diagnosticados com hipertensão essencial em estágio II, definida como pressão arterial sistólica \geq 160 mm Hg e pressão arterial diastólica \geq 100 mm Hg (com base na média de duas ou mais leituras realizadas em cada uma das duas ou mais visitas) de acordo com a classificação do JNC-VII, com idades entre 40 e 65 anos. Os pacientes foram alocados em 3 grupos: Grupo 1: anlodipino 5 mg uma vez ao dia; Grupo 2: bisoprolol 5 mg uma vez ao dia; Grupo 3: 5 mg anlodipino + bisoprolol uma vez ao dia. Todos os medicamentos mencionados acima foram administrados aos pacientes durante 1 mês de tratamento. Os desfechos foram: pressão arterial e histórico de reações adversas a medicamentos.

Nos pacientes do grupo 1, a pressão arterial sistólica média diminuiu, após 2 semanas, de $160,7 \pm 13,61$ para $153,6 \pm 9,6$ mmHg e a pressão arterial diastólica média também diminuiu de $103,4 \pm 3,25$ para $101,2 \pm 4,02$ mmHg, o que não foi estatisticamente significativo. Nos pacientes que não responderam apenas ao anlodipino 5 mg, após a adição de bisoprolol 5 mg, a pressão arterial sistólica média diminuiu após 2 semanas de $153,6 \pm 9,65$ para $134 \pm 4,81$ mmHg e a pressão arterial diastólica média também diminuiu de $101,2 \pm 4,02$ para $86,6 \pm 2,83$ mmHg, que foi altamente estatisticamente significativo ($p < 0,001$). 80% dos pacientes do grupo I necessitaram de adição de bisoprolol para controle da pressão arterial. Nos pacientes do grupo 2, a pressão arterial sistólica média diminuiu após 2 semanas, ou seja, de $164,1 \pm 4,17$ para $161,9 \pm 6,72$ mmHg e a pressão arterial diastólica média diminuiu de $105,3 \pm 5,03$ para $103,5 \pm 3,83$ mmHg, o que não foi estatisticamente significativo. Nos pacientes que não

responderam apenas ao bisoprolol 5 mg, após a adição de 5 mg de anlodipino, a pressão arterial sistólica média diminuiu, após 2 semanas, de $161,9 \pm 6,72$ para $135,2 \pm 2,70$ mmHg e a pressão arterial diastólica média também diminuiu de $103,5 \pm 3,83$ para $86,5 \pm 2,03$ mmHg, o que foi altamente estatisticamente significativo ($p < 0,001$). 90% dos pacientes necessitaram de adição de anlodipino para controle da pressão arterial. No grupo 3, a pressão arterial sistólica média decresceu após 2 semanas de $164,2 \pm 4,62$ para $140,8 \pm 9,34$ mmHg e a pressão arterial diastólica média decresceu de $104,6 \pm 3,89$ para $88,2 \pm 4,39$ mmHg, o que foi altamente estatisticamente significativo ($p < 0,001$). A pressão arterial sistólica média diminuiu nas 2 semanas seguintes de $140,8 \pm 9,34$ para $136,0 \pm 8,48$ mmHg e a pressão arterial diastólica média diminuiu de $88,2 \pm 4,39$ para $86,9 \pm 4,07$ mmHg, o que foi novamente estatisticamente significativo ($p < 0,05$). 95% dos pacientes do grupo 3 apresentaram controle da pressão arterial.²

Referências:

1. Report EMR200006-524 - Fixed Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension, of 16 March 2016.
2. Shirure PA, Tadvil NA, Bajait CS, et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. Int J Med Res Health Sci 2012;1:13-19.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE AÇÃO

O bisoprolol é um agente bloqueador seletivo para os receptores adrenérgicos beta-1. O anlodipino é um bloqueador de canais de cálcio di-hidropiridínico.

FARMACODINÂMICA

Bisoprolol

O bisoprolol é um agente bloqueador seletivo para os receptores adrenérgicos beta-1, sendo desprovido de ação estimulante intrínseca e de atividade de estabilização de membrana relevante. Apresenta afinidade muito baixa aos receptores beta-2 dos músculos lisos dos brônquios e vasos, assim como aos receptores beta-2 relacionados com a regulação metabólica. Desta forma, geralmente não se espera que o bisoprolol influencie a resistência das vias aéreas e os efeitos metabólicos mediados pelos receptores beta-2. Sua seletividade beta-1 estende-se além da faixa de dosagem terapêutica. O bisoprolol não possui efeito inotrópico negativo pronunciado.

O bisoprolol alcança seu efeito máximo 3-4 horas após administração oral. A meia-vida de eliminação plasmática (10-12h) proporciona 24 horas de eficácia com uma dose única diária. O efeito anti-hipertensivo máximo do tratamento com bisoprolol é geralmente atingido após duas semanas.

Na administração aguda em pacientes com doença cardíaca coronariana sem insuficiência cardíaca crônica, o bisoprolol reduz a frequência cardíaca e o volume de ejeção, conduzindo a uma diminuição do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. Na administração crônica, a resistência periférica, inicialmente elevada, diminui. Dentre outras ações, a redução da atividade da renina plasmática é discutida como sendo um mecanismo de ação subjacente ao efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

Anlodipino

O anlodipino inibe o influxo transmembrana de íons cálcio para a musculatura lisa cardíaca e vascular (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio). O mecanismo de

sua ação anti-hipertensiva deve-se a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, proporcionando redução da resistência vascular periférica.

Combinação bisoprolol e anlodipino

Esta combinação permite aumentar a eficácia anti-hipertensiva por meio de mecanismos de ação complementares dos dois princípios ativos: efeito vasosseletivo do bloqueador de canal de cálcio anlodipino (diminuição da resistência periférica) e efeito cardiosseletivo do betabloqueador bisoprolol (redução do débito cardíaco).

FARMACOCINÉTICA

Bisoprolol

A farmacocinética do bisoprolol é linear e independente da idade.

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

Distribuição: o volume de distribuição é de 3,5 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 30%.

Metabolismo e eliminação: o bisoprolol é eliminado do organismo através de duas vias: 50% são metabolizados pelo fígado em metabólitos inativos, que são então excretados pelos rins. Os restantes 50% são excretados pelos rins em forma não metabolizada. O clearance total é de aproximadamente 15 l/h. A meia-vida plasmática de eliminação é de 10-12 horas.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal: uma vez que a eliminação ocorre nos rins e no fígado na mesma extensão, não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática ou renal de leve a moderada.

Anlodipino

Absorção: o anlodipino é bem absorvido após administração oral, com níveis sanguíneos de pico sendo atingidos entre 6-12 horas após a tomada. Sua biodisponibilidade não é afetada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%.

Distribuição: o volume de distribuição é de 21 l/kg. A concentração plasmática no estado de equilíbrio (5-15 ng/ml) é alcançada após 7-8 dias de doses diárias consecutivas. Estudos *in vitro* mostraram que 93-98% de anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação/eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35 a 50 horas e é consistente com a administração de uma vez ao dia. O anlodipino é extensamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos, com 10% do composto original e 60% dos metabólitos sendo excretados na urina.

Uso em idosos: o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas de anlodipino é semelhante em indivíduos jovens e idosos. O clearance do anlodipino tende a ser reduzido com o aumento resultante na AUC e na meia-vida de eliminação em pacientes idosos. O aumento na AUC e na meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva foram os esperados para a faixa etária dos pacientes estudados.

Pacientes com insuficiência renal: o anlodipino é amplamente metabolizado em metabólitos inativos; 10% do composto original são excretados de forma inalterada na urina. As mudanças na concentração plasmática do anlodipino não estão relacionadas com o grau de

comprometimento renal. Estes pacientes podem ser tratados com uma dose normal de anlodipino. O anlodipino não é dialisável.

Pacientes com insuficiência hepática: a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática.

Estudos de interação

Estudos de interação farmacocinética: com o uso concomitante de anlodipino com o inibidor de CYP3A4 eritromicina em pacientes jovens e diltiazem em pacientes idosos, a concentração plasmática do anlodipino aumentou 22% e 50%, respectivamente. Não há dados disponíveis com relação ao efeito de indutores de CYP3A4 sobre o anlodipino.

Combinação bisoprolol e anlodipino

Um estudo de interação farmacocinética demonstrou não haver interação entre os dois compostos.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Bisoprolol

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade ou carcinogenicidade." Durante os testes de toxicologia na reprodução o bisoprolol não influenciou a fertilidade ou a capacidade de reprodução em geral.

Como outros betabloqueadores, o bisoprolol causou toxicidade materna (diminuição da ingestão de alimentos e diminuição do aumento de peso corporal) e embrio/fetal (aumento da incidência de reabsorções, baixo peso ao nascer dos filhotes, desenvolvimento físico retardado), mas não se mostrou teratogênico.

Anlodipino

Carcinogênese: ratos e camundongos tratados na dieta com maleato de anlodipino por até dois anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg de anlodipino/kg/dia, não mostraram nenhuma evidência de efeito carcinogênico do fármaco. Para o camundongo, a dose mais elevada foi, em uma base de mg/m², similar à dose humana máxima recomendada de 10 mg de anlodipino/dia. Para o rato, a dose mais elevada foi, em uma base de mg/m², cerca de duas vezes a dose humana máxima recomendada.

Mutagênese: estudos de mutagenicidade realizados com maleato de anlodipino não revelaram efeitos relacionados com o fármaco, tanto a nível do gene quanto do cromossomo.

Comprometimento da fertilidade: investigação padrão de fertilidade não revelou efeitos sobre a fertilidade de ratos tratados com maleato de anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg de anlodipino/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg/dia, em uma base de mg/m²). No entanto, numa investigação publicada em que ratos machos foram tratados com besilato de anlodipino durante 30 dias a uma dose comparável com a dose humana com base em mg/kg, verificou-se a diminuição do hormônio folículo-estimulante plasmático e da testosterona, bem como diminuições na densidade espermática e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Concor[®] Anlo é contraindicado em pacientes com:

- insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requeiram terapêutica inotrópica intravenosa;

- obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de alto grau) (devido ao anlodipino);
- choque cardiogênico;
- bloqueio AV de segundo ou terceiro grau (sem marca-passo) (devido ao bisoprolol);
- síndrome do nó sinusal (devido ao bisoprolol);
- bloqueio sinoatrial (devido ao bisoprolol);
- bradicardia sintomática (devido ao bisoprolol);
- hipotensão sintomática;
- asma brônquica grave (devido ao bisoprolol);
- formas graves de doença arterial obstrutiva periférica ou de síndrome de Raynaud (devido ao bisoprolol);
- feocromocitoma não tratado (ver “Advertências e Precauções”) (devido ao bisoprolol);
- acidose metabólica (devido ao bisoprolol);

Concor[®] Anlo está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bisoprolol, anlodipino, derivados di-hidropiridínicos ou a qualquer um dos excipientes da fórmula (ver “Composição”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com cautela. Não pode ser excluído um risco aumentado de nova deterioração da função bombeadora ventricular.

Especialmente em pacientes com doença isquêmica do coração o término do tratamento com bisoprolol não deve ser feito de forma abrupta, a menos que claramente indicado, uma vez que isso pode levar a um agravamento transitório da condição cardíaca (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Pacientes com insuficiência hepática

É necessária cautela quando da administração de Concor[®] Anlo em pacientes com função hepática prejudicada, uma vez que a meia-vida do anlodipino é prolongada.

Devido ao componente bisoprolol, Concor[®] Anlo tem que ser usado com cautela nas seguintes situações:

- diabetes mellitus apresentando níveis extremamente flutuantes de glicemia; sintomas de hipoglicemia (como taquicardia, palpitações e sudorese) podem estar mascarados;
- jejum rigoroso;
- terapia de dessensibilização em andamento. Da mesma forma que outros betabloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos quanto a gravidade das reações anafiláticas. O tratamento com epinefrina nem sempre pode resultar no efeito terapêutico esperado;
- bloqueio AV de primeiro grau;
- angina de Prinzmetal: foram observados casos de vasoespasm coronariano. Apesar de sua alta seletividade beta₁, crises de angina não podem ser completamente excluídas quando o bisoprolol é administrado a pacientes com angina de Prinzmetal. Deve-se empregar uma maior cautela em tais situações;
- doenças arteriais periféricas oclusivas (pode ocorrer agravamento dos sintomas, principalmente no início do tratamento).

Pacientes com psoríase ou com história de psoríase só devem ser tratados com betabloqueadores (por exemplo, bisoprolol) após uma cuidadosa avaliação dos benefícios contra os riscos.

Pacientes em tratamento com bisoprolol podem ter sintomas de tireotoxicose mascarados.

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

Naqueles pacientes submetidos à anestesia geral, o betabloqueio reduz a incidência de arritmias e isquemia miocárdica durante a indução da anestesia e intubação e no período pós-operatório. Recomenda-se correntemente que a manutenção do betabloqueio seja continuado no perioperatório. O anestesista deve ter conhecimento do betabloqueio devido ao potencial para interações com outros fármacos, 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, isto deve ser feito de forma gradual, e completado cerca de 48 horas antes da anestesia.

Embora betabloqueadores cardiosseletivos (beta1) possam ter menos efeito na função pulmonar do que betabloqueadores não seletivos, como ocorre com todos os betabloqueadores estes devem ser evitados em pacientes com doenças obstrutivas das vias aéreas, a menos que haja razões clínicas convincentes para seu uso. Quando existirem tais razões, Concor[®] Anlo pode ser usado com cautela. Na asma brônquica ou em outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, que podem causar sintomas, terapia de broncodilatação é recomendada. Ocasionalmente, pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas em pacientes com asma; portanto, a dose de β 2-estimulantes pode ter que ser aumentada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Concor[®] Anlo pode ter uma influência leve ou moderada sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Algumas reações adversas ao Concor[®] Anlo (por exemplo, tonturas, cefaleia ou fadiga) podem afetar as capacidades de concentração e reação do paciente e, portanto, podem constituir risco em situações nas quais estas capacidades têm uma importância especial, como na direção de veículos ou manuseio de máquinas.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

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

A segurança do anlodipino na gravidez humana não foi estabelecida. Estudos sobre a reprodução em ratos não demonstraram toxicidade do anlodipino, exceto parto tardio e trabalho de parto prolongado, em doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para seres humanos.

Não se recomenda o uso de Concor[®] Anlo durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Caso o tratamento com Concor[®] Anlo seja considerado necessário, o fluxo

sanguíneo uteroplacentário e o crescimento fetal devem ser cuidadosamente acompanhados. No caso de efeitos nocivos sobre a gravidez ou sobre o feto, tratamentos alternativos devem ser considerados. O recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado. Sintomas de hipoglicemia e bradicardia são geralmente esperados nos três primeiros dias.

Lactação

Não se sabe se o bisoprolol é excretado no leite materno. O anlodipino é excretado no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino nos lactentes é desconhecido. Assim, não se recomenda o uso de Concor[®] Anlo durante a lactação.

Fertilidade

Não são conhecidos dados sobre a fertilidade em humanos para a associação dos componentes do produto. Embora alterações bioquímicas reversíveis em espermatozoides tenham sido reportadas em alguns pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio, são insuficientes os dados clínicos relacionados ao efeito potencial do anlodipino sobre a fertilidade.

O bisoprolol não teve influência sobre a fertilidade ou sobre o desempenho geral de reprodução em estudos com animais, ao passo que o anlodipino apresentou efeitos adversos sobre os parâmetros da fertilidade masculina em estudos publicados (ver “Dados de segurança pré-clínicos”).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinações não recomendadas

Antagonistas do cálcio, tal como o verapamil e, em menor grau, diltiazem: em combinação com bisoprolol, influência negativa na contratilidade, na condução atrioventricular e na pressão arterial. A administração intravenosa de verapamil em pacientes sob tratamento com betabloqueadores pode ocasionar hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.

Medicamentos anti-hipertensivos de ação central (como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): o uso concomitante com bisoprolol pode levar a uma redução da frequência e do débito cardíacos, bem como vasodilatação. A interrupção abrupta pode aumentar o risco de “hipertensão de rebote”.

Combinações a serem empregadas com cautela

O metabolismo do anlodipino ocorre por meio da via principal de isoenzimas CYP3A4 do sistema citocromo P450.

Inibidores de CYP3A4: o uso concomitante de anlodipino com inibidores fortes ou moderados de CYP3A4 (por exemplo, inibidores de protease, antifúngicos imidazólicos, macrolídeos como eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode aumentar as concentrações plasmáticas de anlodipino numa extensão clinicamente relevante.

Indutores de CYP3A4: após coadministração de indutor conhecido de CYP3A4, a concentração plasmática de anlodipino pode diminuir. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e regulação da dose deve ser considerada durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores potentes de CYP3A4 (como rifampicina e *Hypericum perforatum*).

Sinvastatina: a combinação com anlodipino pode levar a um aumento do nível plasmático da sinvastatina. Doses de sinvastatina superiores a 20 mg por dia não são recomendadas em pacientes sob tratamento com anlodipino.

Tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis de tacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino, porém o mecanismo farmacocinético da interação não está completamente compreendido. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis sanguíneos de tacrolimo e ajuste da dose do tacrolimo, quando apropriado.

Ciclosporina: não foram efetuados estudos de interação medicamentosa com ciclosporina e anlodipino em voluntários sadios ou em outras populações, com exceção de pacientes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em pacientes submetidos a transplante renal utilizando anlodipino, e se necessária, a redução das doses de ciclosporina.

Antiarrítmicos classe I (como disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): em combinação com bisoprolol, o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular e o efeito inotrópico negativo podem ser potencializados.

Agentes antiarrítmicos classe III (como amiodarona): em combinação com bisoprolol podem potencializar o efeito sobre o tempo de condução atrioventricular.

Medicamentos parassimpatomiméticos: o uso concomitante com bisoprolol pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e o risco de bradicardia.

Betabloqueadores tópicos (como colírios para tratamento de glaucoma): podem contribuir para os efeitos sistêmicos do bisoprolol.

Insulina e medicamentos antidiabéticos orais: em combinação com bisoprolol, pode ocorrer intensificação do efeito hipoglicemiante. Bloqueio de beta-adrenorreceptores pode mascarar sintomas de hipoglicemia.

Anestésicos: em combinação com bisoprolol, a taquicardia reflexa pode ser atenuada e o risco de hipotensão aumentado (para informações complementares em anestesia geral, ver “Advertências e Precauções”).

Glicosídeos digitálicos: o uso concomitante com bisoprolol pode levar a uma redução da frequência cardíaca ou a um aumento no tempo de condução atrioventricular.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): podem reduzir o efeito hipotensor do bisoprolol.

Agentes beta-simpatomiméticos (como isoprenalina, dobutamina): combinação com bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os fármacos.

Agentes simpatomiméticos que ativam adrenorreceptores tanto alfa quanto beta (como norepinefrina, epinefrina): combinação com bisoprolol pode desmascarar os efeitos vasoconstrictores mediados pelos adrenorreceptores alfa destes agentes, levando a um

aumento na pressão arterial. Tais interações são consideradas mais prováveis com betabloqueadores não seletivos.

Agentes anti-hipertensivos, assim como outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial (como antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): risco aumentado de hipotensão.

Combinações a serem consideradas

Mefloquina: em combinação com bisoprolol pode aumentar risco de bradicardia.

Inibidores da monoaminoxidase (exceto inibidores MAO-B): efeito hipotensivo aumentado dos betabloqueadores, mas também risco de crise hipertensiva.

Derivados da ergotamina: em combinação com bisoprolol pode ocorrer exacerbação de distúrbios circulatórios periféricos.

Suco de grapefruit (toranja): a administração concomitante de 240 ml de suco de grapefruit (toranja) com uma dose oral única de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético na CYP3A4, a principal enzima responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto, a administração de anlodipino com grapefruit ou suco de grapefruit (toranja) não é recomendada, pois a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes, resultando em efeitos maiores da redução da pressão arterial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Características do medicamento:

Concor[®] Anlo (5 mg bisoprolol + 5 mg anlodipino): comprimidos alongados, levemente convexos, brancos ou quase brancos, sulcados em uma das faces e com a gravação “MS” na outra face.

Concor[®] Anlo (5 mg bisoprolol + 10 mg anlodipino): comprimidos redondos, planos, brancos ou quase brancos, sulcados em uma das faces e com a gravação “MS” na outra face.

Concor[®] Anlo (10 mg bisoprolol + 5 mg anlodipino): comprimidos ovais, levemente convexos, brancos ou quase brancos, sulcados em uma das faces e com a gravação “MS” na outra face.

Concor[®] Anlo (10 mg bisoprolol + 10 mg anlodipino): comprimidos redondos, levemente convexos, brancos ou quase brancos, sulcados em uma das faces e com a gravação “MS” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral. Os comprimidos Concor[®] Anlo devem ser engolidos com um pouco de líquido pela manhã, com ou sem alimentos. O sulco destina-se somente a facilitar a quebra dos comprimidos para auxiliar na ingestão, e não para proporcionar divisão em doses iguais.

O tratamento com Concor[®] Anlo deve ser iniciado com a dose mais baixa de bisoprolol/anlodipino 5/5 mg durante as primeiras 6 semanas. Após 6 semanas, a dose para pacientes com pressão arterial não controlada pode ser aumentada para bisoprolol/anlodipino

5/10 mg ou bisoprolol/anlodipino 10/5 mg, de acordo com a tolerabilidade. Após mais 6 semanas, a dosagem para pacientes com pressão arterial não controlada pode ser aumentada para bisoprolol/anlodipino 10/10 mg. Para os pacientes que não tolerarem a dose aumentada, a sua dose deve ser titulada para a dose anterior.

A dose diária recomendada é de um comprimido da concentração prescrita.

O tratamento com Concor[®] Anlo não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que a retirada abrupta do bisoprolol pode levar a um agravamento transitório da condição clínica. Especialmente no caso de pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento não deve ser descontinuado repentinamente. Recomenda-se reduzir a dose diária gradualmente.

As mesmas doses das monodrogas utilizadas separadamente para o controle da pressão arterial devem ser utilizadas na combinação de dose fixa.

Uso em idosos

Não é necessário ajuste posológico. No entanto, recomenda-se cautela quando a dose é aumentada (ver “Farmacocinética”).

Uso pediátrico

Não há experiência com o uso do Concor[®] Anlo em população pediátrica; assim, seu emprego nestes pacientes não é recomendado.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Em caso de insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 20 ml/min), a dose diária do componente bisoprolol do Concor[®] Anlo não deve exceder 10 mg.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em caso de insuficiência hepática grave, a dose diária do componente bisoprolol do Concor[®] Anlo não deve exceder 10 mg. Devido ao componente anlodipino, para o qual uma recomendação de dose não foi estabelecida em caso de insuficiência hepática, deve-se ter especial cautela quando Concor[®] Anlo for administrado (ver “Advertências e precauções”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis observados durante o uso dos princípios ativos separadamente são classificados de acordo com as seguintes frequências:

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Muito raras ($< 1/10.000$)

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

RELACIONADOS AO ANLODIPINO

As reações adversas mais comumente relatadas durante o tratamento são sonolência, tontura, cefaleia, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, inchaço no tornozelo, edema e fadiga.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito raros: leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raros: reações alérgicas.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Muito raro: hiperglicemia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, alterações do humor (incluindo ansiedade), insônia.

Raro: confusão.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: sonolência, tontura, cefaleia (especialmente no início do tratamento).

Incomuns: tremor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia.

Muito raros: hipertonia, neuropatia periférica.

Distúrbios oculares

Comuns: distúrbios visuais (incluindo diplopia).

Distúrbios do ouvido e labirinto

Incomum: zumbido.

Distúrbios cardíacos

Comum: palpitação.

Incomuns: arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial).

Muito raro: infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares

Comum: rubor.

Incomum: hipotensão.

Muito raro: vasculite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum: dispneia.

Incomuns: tosse, rinite.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: dor abdominal, náusea, dispepsia, hábitos intestinais alterados (incluindo diarreia e constipação).

Incomuns: vômito, boca seca.

Muito raros: pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: hepatite, icterícia, elevação das enzimas hepáticas*.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Incomuns: alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema, urticária.

Muito raros: angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotossensibilidade.

Frequência não conhecida: necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comuns: inchaço do tornozelo, câibras musculares.

Incomuns: artralgia, mialgia, dores nas costas

Distúrbios renais e urinários

Incomuns: distúrbios da micção, noctúria, frequência urinária aumentada.

Distúrbios da mama e sistema reprodutivo

Incomuns: impotência, ginecomastia.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comum: edema.

Comuns: fadiga, astenia.

Incomuns: dor no peito, dor, mal-estar.

Exames de diagnóstico

Incomuns: ganho de peso, perda de peso.

*Na maioria dos casos com colestase.

Foram relatados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

RELACIONADOS AO BISOPROLOL

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Raro: nível elevado de triglicérides.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: depressão, distúrbios do sono.

Raros: pesadelo, alucinação.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tontura**, cefaleia**.

Raro: síncope.

Distúrbios oculares

Raro: fluxo lacrimal reduzido (a ser considerado caso o paciente use lentes de contato).

Muito raro: conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raros: deficiências auditivas.

Distúrbios cardíacos

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

Distúrbios vasculares

Comum: sensação de frio ou dormência nas extremidades.

Incomum: hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomuns: broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou histórico de doença pulmonar obstrutiva.

Raro: rinite alérgica.

Distúrbios gastrointestinais

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

Distúrbios hepatobiliares

Raro: hepatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Raros: reações de hipersensibilidade, tais como prurido, rubor, erupção cutânea.

Muito raros: alopecia. Betabloqueadores podem provocar ou agravar psoríase ou causar doença da pele semelhante à psoríase.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomuns: fraqueza muscular e câibras.

Distúrbios da mama e sistema reprodutivo

Raro: impotência.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Comum: fadiga**.

Incomum: astenia**.

Exames de diagnóstico

Raro: aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST).

** Esses sintomas ocorrem especialmente no início do tratamento. Eles geralmente são leves e frequentemente desaparecem dentro de 1-2 semanas.

RELACIONADOS AO CONCOR® Anlo

No estudo clínico EMR200006-524 com 200 indivíduos tratados com a combinação de dose fixa Concor® Anlo para demonstrar superioridade da combinação de dose fixa sobre as monoterapias (tratamento de segunda linha), o seguinte efeito indesejável foi observado com uma frequência diferente:

Distúrbios cardíacos

Comum: bradicardia.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose com bisoprolol

Os sinais mais comumente esperados de uma dose excessiva de betabloqueador são bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. Existe uma ampla variação interindividual na sensibilidade e nas reações a uma única dose elevada de bisoprolol, e os pacientes com insuficiência cardíaca são provavelmente muito sensíveis.

Sintomas de superdose com anlodipino

Dados disponíveis sugerem que uma superdose muito grande pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Tem sido relatada hipotensão sistêmica marcante e possivelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. O

edema pulmonar não cardiogênico raramente tem sido relatado como consequência de superdosagem de anlodipino, que pode se manifestar com um início tardio (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga hídrica) para manter a perfusão e o débito cardíaco podem ser fatores precipitantes.

Tratamento

Na ocorrência de superdose, recomenda-se em geral a descontinuação do tratamento com Concor® Anlo e instituição de tratamento sintomático e de suporte, incluindo monitoração regular das funções cardíaca e respiratória.

Com base nas ações farmacológicas esperadas e nas recomendações para outros betabloqueadores ou antagonistas do cálcio do tipo di-hidropiridínico, as seguintes medidas gerais podem ser consideradas, quando clinicamente justificado:

Bradicardia: administrar atropina IV. Se a resposta for inadequada, isoprenalina ou outro agente com propriedade cronotrópica positiva pode ser empregado com cautela. Em algumas circunstâncias, pode ser necessária a inserção de marca-passo transvenoso.

Hipotensão: devem ser administrados fluidos por via intravenosa ou vasopressores. Glucagon IV pode ser útil.

Bloqueio AV (de segundo ou terceiro grau): os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados com infusão de isoprenalina ou uso temporário de marca-passo.

Agravamento agudo de insuficiência cardíaca: administrar diuréticos IV, agentes inotrópicos positivos, vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar terapia broncodilatadora, como isoprenalina, fármacos beta₂-simpaticomiméticos e/ou teofilina.

Hipoglicemia: administrar glicose IV.

Bisoprolol ou anlodipino são dificilmente dialisáveis.

A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até 2 horas após a ingestão de 10 mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significativa na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0413

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

Fabricado e embalado por Egis Pharmaceuticals PLC – Budapeste - Hungria

Importado por **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/11/2022.



CONCOR® Anlo - 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
03/11/2022	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/11/2022	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS: 10. SUPERDOSE	VP/VPS	comprimidos 5/5 mg 5/10 mg 10/5 mg 10/10 mg
29/07/2021	2953961/21-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2018	0516115/18-1	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	DOU 23/11/2020 Resolução-RE 4.747, de 19/11/2020	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	comprimidos 5/5 mg 5/10 mg 10/5 mg 10/10 mg