

Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento.

COMPOSIÇÃO*: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg comprimidos revestidos contém 5 mg de bisoprolol fumarato (bis)/5 mg de perindopril arginina (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per.

INDICAÇÕES*: Cosyrel está indicado como terapêutica de substituição para tratamento da hipertensão arterial essencial e/ou da doença arterial coronária estável (em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização) e/ou insuficiência cardíaca crónica estável com função sistólica ventricular esquerda reduzida (apenas Cosyrel 5 mg/5 mg e 10 mg/5 mg) em doentes adultos adequadamente controlados com bisoprolol e perindopril administrados concomitantemente com a mesma dosagem.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO*: A posologia usual é de 1 comprimido uma vez por dia. Os doentes devem ser estabilizados com bisoprolol e perindopril com a mesma dosagem pelo menos durante 4 semanas. A associação fixa não é adequada para terapêutica inicial. Para os doentes estabilizados com bisoprolol 2,5 mg e perindopril 2,5 mg, ou bisoprolol 2,5 mg e perindopril 5 mg: a posologia é meio comprimido de 5 mg/ 5 mg ou de 5 mg/10 mg uma vez por dia. Se for necessária uma mudança de posologia, a titulação deve ser feita com os componentes individuais.

Compromisso renal: Em doentes com compromisso renal, a dose recomendada deve ser baseada nos valores da depuração da creatinina. Cosyrel 5 mg/5 mg: $Cl_{CR} \geq 60$ (mL/min): 1 comprimido; $30 < Cl_{CR} < 60$: metade de 1 comprimido; $Cl_{CR} < 30$: não adequado, recomenda-se a titulação individual com os monocomponentes. Cosyrel 5 mg/10 mg : $Cl_{CR} \geq 60$: metade de 1 comprimido; $Cl_{CR} < 60$: não adequado. Cosyrel 10 mg/5 mg: $Cl_{CR} \geq 60$: 1 comprimido; $Cl_{CR} < 60$: não adequado. Cosyrel 10 mg/10 mg: não adequado.

Compromisso hepático: não é necessário ajuste da dose. *Idosos:* deve ser administrado de acordo com a função renal. *População pediátrica:* a segurança e eficácia de Cosyrel em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por isso, não se recomenda o uso em crianças e adolescentes.

CONTRAINDICAÇÕES*: Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA); insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação de insuficiência cardíaca requerendo terapia inotrópica i.v.; choque cardiogénico; bloqueio AV de segundo ou terceiro grau (sem pacemaker); síndrome do nóculo sinusal; bloqueio sino-auricular; bradicardia sintomática; hipotensão sintomática; asma brônquica grave ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave; formas graves da doença arterial oclusiva periférica ou do síndrome de Raynaud; feocromocitoma não tratado (ver secção ADVERTÊNCIAS*); acidose metabólica; antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs; angioedema hereditário ou idiopático; segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções ADVERTÊNCIAS* e GRAVIDEZ E ALEITAMENTO*); Uso concomitante de Cosyrel com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secções ADVERTÊNCIAS*, INTERACÇÕES* e Propriedades farmacodinâmicas*)

ADVERTÊNCIAS*: *Hipotensão:* a iniciação deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes com depleção de volume, com hipertensão grave renina-dependente, com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não a insuficiência renal, com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para doses adicionais, que podem ser administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após aumento da volémia. *Hipersensibilidade/Angioedema/Angioedema intestinal:* o tratamento deve ser imediatamente interrompido e monitorizado adequada e continuamente até ao completo desaparecimento dos sintomas. A terapêutica com o betabloqueador deve

continuar. O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. *Insuficiência hepática*: os IECAs têm sido associados raramente a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte: caso se desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas o tratamento deve ser descontinuado. *Raça negra*: o perindopril pode ser menos eficaz na diminuição da pressão arterial e causar uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra. *Tosse não-produtiva*. *Hipercaliêmia*: monitorização frequente do potássio sérico se existir insuficiência renal, deterioração da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico. *Associação com lítio, com medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, com antagonistas do cálcio, medicamentos antiarrítmicos Classe I e medicamentos anti-hipertensores de ação central*: não recomendado. *Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*: utilização concomitante de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e diminui a função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, não se recomenda o duplo bloqueio do SRAA. Os IECAs e bloqueadores dos recetores da angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética. *Interrupção do tratamento*: a interrupção abrupta da terapêutica deve ser evitada. A posologia deve ser diminuída progressivamente, usando os componentes individuais, idealmente ao longo de um período de duas semanas. *Bradycardia*: se a frequência cardíaca em repouso descer abaixo dos 50-55 batimentos por minuto e o doente tiver sintomas relacionados com bradicardia, a dose deve ser diminuída usando os componentes individuais com uma dose apropriada de bisoprolol. *Bloqueio aurículo ventricular de primeiro grau, estenose das válvulas aórtica e mitral/ cardiomiopatia hipertrófica, diabetes, jejum estrito*: utilizar com precaução. *Doentes com angina de Prinzmetal*: os betabloqueadores podem aumentar o número e a duração de episódios de angina. *Compromisso renal*: a dose diária deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina. Monitorizar o potássio e a creatinina. Em doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, foram observados aumentos da ureia e creatinina séricas; com hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. *Doentes com transplante renal recente, com tratamento para a insuficiência cardíaca com diabetes mellitus insulino-dependente (tipo I), compromisso grave da função renal, compromisso grave da função hepática, cardiomiopatia restritiva, doença cardíaca congénita, doença valvular orgânica hemodinamicamente significativa, ou enfarte do miocárdio nos últimos 3 meses*: não existe experiência. *Reações anafilatóides*: têm sido notificadas reações anafilatóides em doentes hemodialisados com membranas de alto fluxo; durante a aférese de LDL com sulfato de dextrano, raramente, foram relatados casos de doentes que sofreram reações anafilatóides com risco de vida, estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica antes de cada aférese; durante o tratamento de dessensibilização, quando os IECAs foram interrompidos temporariamente, estas reações foram evitadas, no entanto, reapareceram após readministração inadvertida. *Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia*: utilizar com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue. *Broncoespasmo (asma brônquica, doenças obstrutivas das vias respiratórias)*: recomenda-se a administração de terapêutica broncodilatadora

concomitante. *Anestesia*: caso seja necessário interromper a terapêutica com betabloqueadores antes da cirurgia, isto deve ser feito de forma gradual e completa cerca de 48 horas antes da anestesia. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia. *Psoríase*: avaliar cuidadosamente os benefícios em relação aos riscos. *Feocromocitoma*: o bisoprolol deve ser sempre administrado em combinação com um bloqueador dos recetores alfa. *Tireotoxicose*: os sintomas podem ser mascarados. *Gravidez*: interromper tratamento. Se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa. **INTERACÇÕES***: *Utilização concomitante contraindicada*: o Aliscireno está contraindicado nos doentes diabéticos ou com compromisso renal. *Utilização concomitante não recomendada*: Fármacos anti-hipertensores de ação central tais como a clonidina e outros (ex: metildopa, moxonodina, rilmenidina), Antiarrítmicos de classe I (ex: quinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina, flecainida, propafenona), Antagonistas do cálcio tipo verapamilo e em menor grau tipo diltiazem, Aliscireno, Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueadores dos recetores da angiotensina, Estramustina, Diuréticos poupadores do potássio (p. ex. triamtereno, amilorido...), Sais de potássio, Lítio. *Utilização concomitante que requer cuidados especiais*: Antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais), Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo aspirina $\geq 3\text{g/dia}$, Medicamentos anti-hipertensores e vasodilatadores, Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos, Simpaticomiméticos, Antagonistas do cálcio dihidropiridínicos tais como felodipina e amlodipina, Antiarrítmicos de classe III (ex: amiodarona), Parassimpaticomiméticos, Betabloqueadores tópicos (ex: gotas para tratamento do glaucoma), Glicosídeos digitalícos, Baclofeno, Diuréticos espoliadores de potássio, Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona). *Utilização concomitante a ter em consideração*: Mefloquina, Inibidores da monoaminoxidase (exceto os inibidores da MAO-B), Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), Ouro. **GRAVIDEZ*E ALEITAMENTO***: Não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez e aleitamento e está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez. **FERTILIDADE***. **CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS***: Em alguns doentes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial. A capacidade para conduzir e utilizar máquinas pode ser comprometida. **EFEITOS INDESEJÁVEIS***: *Muito frequentes*: bradicardia. *Frequentes*: dor de cabeça, tonturas, vertigens, disguesia, parestesias, alterações visuais, tinnitus, agravamento da insuficiência cardíaca, hipotensão e efeitos relacionados com a hipotensão, extremidades frias e dormentes, tosse, dispneia, dor abdominal, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos, dispepsia, erupção cutânea, prurido, câibras musculares, astenia, fadiga. *Pouco frequentes*: eosinofilia, hipoglicemia, hipercaliemia, hiponatraemia, alterações do humor, perturbações do sono, depressão, sonolência, síncope, palpitações, taquicardia, alterações da condução aurículo-ventricular, hipotensão ortostática, vasculite, broncoespasmo, secura de boca, angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe, urticária, reações de fotossensibilidade, penfigóide, hiperhidrose, fraqueza muscular, artralgia, mialgia, insuficiência renal, disfunção erétil, dor de costas, mal-estar, edema periférico, pirexia, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina no sangue, quedas. *Raros*: rinite, pesadelos, alucinações, redução do fluxo lacrimal, alterações da audição, hepatite citolítica ou colestática, reações de hipersensibilidade (comichão, rubor, erupção cutânea), impotência, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina no sangue, aumento dos triglicéridos. *Muito raros*: Agranulocitose, Pancitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita de G-6PDH, Confusão, Conjuntivite, Arritmia, Angina de peito, Enfarte do miocárdio e AVC possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco, Pneumonia eosinofílica,

Pancreatite, Eritema multiforme, Alopecia, Betabloqueadores podem provocar ou agravar psoríase ou induzir erupções cutâneas tipo psoríase, Insuficiência renal aguda, Diminuição da hemoglobina e do hematócrito. **SOBREDOSAGEM***. **PROPRIEDADES***: O bisoprolol é um bloqueador altamente seletivo dos recetores adrenérgicos beta-1, desprovido de atividade estimulante intrínseca e de atividade relevante estabilizadora da membrana. O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA). **APRESENTAÇÃO***: Embalagens de Cosyrel 5 mg/5 mg com 10 comprimidos revestidos por película e embalagens de Cosyrel 5 mg/5mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg de 30 comprimidos revestidos por película.

MSRM. Para mais informações deverá contactar o representante do titular da autorização de introdução no mercado: SERVIER PORTUGAL- Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128.1069-133 LISBOA- Telefone: 213122000- Fax:213122090.

*Para uma informação completa por favor leia o resumo das características do medicamento.