

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cosyrel 10 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película


2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 10 mg de bisoprolol fumarato (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) e 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos revestidos por película de camada dupla de Cosyrel 10 mg + 5 mg são bege rosados, redondos, com um diâmetro de 7 mm e raio de curvatura de 12,7 mm, gravados numa face com  e 10/5 na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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 em doentes adultos adequadamente controlados com bisoprolol e perindopril administrados concomitantemente com a mesma dosagem.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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.

Se for necessária uma mudança de posologia, a titulação deve ser feita com os componentes individuais.

Populações especiais

Compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2)

Em doentes com compromisso renal, a dose recomendada de Cosyrel 10 mg + 5 mg deve ser baseada nos valores da depuração da creatinina de acordo com o quadro 1 a seguir:

Quadro 1: ajuste da dose no compromisso renal

| Depuração da Creatinina (mL/min) | Dose diária recomendada |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| CICR \geq 60 | Um comprimido de Cosyrel 10 mg + 5 mg |
| CICR < 60 | Não adequado. Recomenda-se a titulação individual com os monocomponentes. |

Compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2)

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

Idosos

O Cosyrel 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.

Modo de administração

O comprimido de Cosyrel deve ser tomado como dose única uma vez por dia, de manhã antes duma refeição.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas 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 nódulo sinusal
- Bloqueio sinoauricular
- Bradicardia sintomática
- Hipotensão sintomática
- Asma brônquica grave ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave
- Formas graves da doença arterial oclusiva periférica ou da síndrome de Raynaud
- Feocromocitoma não tratado (ver secção 4.4)
- Acidose metabólica
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs (ver secção 4.4);
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6.);
- Uso concomitante de Cosyrel com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1),
- Uso concomitante com sacubitril/valsartan, Cosyrel não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.4 e 4.5),
- Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente (ver secção 4.5),
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as advertências e precauções de utilização relacionadas com cada componente são aplicáveis ao Cosyrel.

Hipotensão:

Os IECAs podem provocar uma queda na pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada e a sua ocorrência é mais provável em doentes com depleção de volume, por exemplo por terapêutica diurética, dieta com restrição em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou quem tenha hipertensão grave renina-dependente (ver secções 4.5 e 4.8). Foi observada hipotensão sintomática, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não a insuficiência renal. Esta situação é mais provável de ocorrer nos doentes com estadios mais graves de insuficiência cardíaca, conforme refletido no uso de doses elevadas de diuréticos da ansa, com hiponatremia ou com compromisso da função renal. Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, o início do tratamento e o ajuste da dose devem ser rigorosamente monitorizados. As mesmas considerações são aplicadas aos doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). 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 volemia.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca congestiva que têm pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial sistémica com o perindopril. Este efeito é esperado e geralmente não é um motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária uma redução da dose ou a descontinuação gradual do tratamento usando os componentes individuais.

Hipersensibilidade/Angioedema:

Foi reportado raramente em doentes tratados com um IECA, incluindo o perindopril, angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.8). Isto pode acontecer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, o Cosyrel deve ser imediatamente interrompido. A terapêutica com o betabloqueador deve continuar. Deve ser iniciada monitorização adequada e continuada até ao completo desaparecimento dos sintomas. Nos casos em que o edema está confinado à face e aos lábios, a situação é geralmente resolvida sem tratamento, apesar dos anti-histamínicos serem úteis no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, que possa provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de emergência. Este pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas livres. O doente deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa resolução dos sintomas.

Os doentes com história de angioedema não associado à terapêutica com um IECA, podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com IECA (ver secção 4.3).

Foi reportado raramente angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); nalguns casos não existia angioedema facial prévio e os níveis da esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por métodos complementares de diagnóstico incluindo TAC abdominal, ecografia ou por cirurgia e os sintomas desapareceram após interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos doentes sob IECAs e que apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). O sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após ter tomado a última dose de perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for descontinuado, o tratamento com perindopril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver secções 4.3 e 4.5). A utilização concomitante de IECAs com inibidores da NEP (ex: racecadotril), inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ex: inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem compromisso respiratório) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

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. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com IECAs que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o IECA e receber seguimento médico apropriado (ver secção 4.8).

Raça:

Os IECAs causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Tal como com outros IECAs, o perindopril pode ser menos eficaz na diminuição da pressão arterial em doentes de raça negra do que nos de raça não negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estádios de renina baixa na população hipertensa de raça negra.

Tosse:

A tosse tem sido notificada com o uso de IECAs. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por um IECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Hipercalemia:

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercalemia porque inibem a libertação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem os doentes com insuficiência renal, deterioração da função renal, idade (> 70 anos), diabetes *mellitus*, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex.: espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercalemia pode causar arritmias graves, por vezes fatais. Os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser utilizados com precaução em doentes em tratamento com inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados. Se o uso concomitante de Cosyrel com algum dos medicamentos atrás mencionados for considerado apropriado, devem ser usados com precaução e com uma monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

Combinação com lítio:

Geralmente não é recomendada a combinação de lítio e perindopril (ver secção 4.5).

Combinação com medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio:

A combinação de perindopril com fármacos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio geralmente não é recomendada (ver secção 4.5).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidência de que a 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 através da utilização combinada de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica com duplo bloqueio é considerada absolutamente necessária, esta apenas deve ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a monitorização frequente e rigorosa da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

IECAs e bloqueadores dos recetores da angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Combinação com antagonistas do cálcio, medicamentos antiarrítmicos Classe I e medicamentos anti-hipertensores de ação central:

Geralmente não se recomenda a combinação de bisoprolol com antagonistas do cálcio tipo verapamil ou diltiazem, medicamentos antiarrítmicos Classe I e medicamentos anti-hipertensores de ação central (ver secção 4.5.).

Interrupção do tratamento:

A interrupção abrupta da terapêutica com um betabloqueador deve ser evitada, especialmente em doentes com doença isquémica cardíaca, uma vez que pode conduzir a um agravamento transitório da condição cardíaca. A posologia deve ser diminuída progressivamente, usando os componentes individuais, idealmente ao longo de um período de duas semanas enquanto ao mesmo tempo se inicia a terapêutica de substituição, se necessária.

Bradicardia:

Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso descer abaixo dos 50-55 batimentos por minuto e o doente tiver sintomas relacionados com bradicardia, a dose de Cosyrel deve ser diminuída usando os componentes individuais com uma dose apropriada de bisoprolol.

Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau:

Devido ao seu efeito dromotrópico negativo, os betabloqueadores devem ser administrados com precaução a doentes com bloqueio aurículo ventricular de primeiro grau.

Estenose das válvulas aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica:

Tal como com outros IECAs o perindopril deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo tais como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Angina de Prinzmetal:

Foram observados casos de vasoespasm coronário. Apesar da sua elevada seletividade beta-1, as crises de angina não podem ser completamente excluídas quando o bisoprolol é administrado em doentes com angina de Prinzmetal.

Compromisso renal:

Em caso de compromisso renal, a dose diária de Cosyrel deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2.). A monitorização de rotina do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal para estes doentes (ver secção 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão após o início da terapia com IECAs pode causar alguma deterioração adicional na função renal. Nesta situação têm sido reportados casos de insuficiência cardíaca aguda, normalmente reversíveis.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia e creatinina séricas, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica apertada com doses baixas e cuidadosa titulação. Dado que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuidor para o acima descrito, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento.

Alguns doentes hipertensos sem aparente doença renal vascular preexistente, apresentaram aumentos da ureia no sangue e da creatinina sérica, normalmente não significativos e transitórios, especialmente quando o perindopril foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com compromisso renal pré-existente. Pode ser necessário reduzir a dosagem e/ou descontinuar quer o diurético quer o perindopril.

Hipertensão renovascular:

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal, quando o doente com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional é tratado com IECAs (ver secção 4.3). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda a função renal pode ocorrer com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

Transplante renal:

Não há experiência sobre a administração de perindopril arginina em doentes com transplante renal recente.

Doentes hemodialisados:

Têm sido notificadas reações anafiláticas em doentes hemodialisados com membranas de elevado fluxo, e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes doentes deve ser considerada a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Reações anafiláticas durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Foram relatados, raramente, casos de doentes tratados com IECAs que sofreram reações anafiláticas, com risco de vida, durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o IECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização:

Doentes tratados com medicamentos contendo IECAs durante o tratamento de dessensibilização (p. ex.: com veneno de himenópteros) sofreram reações do tipo anafilático. Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os IECAs foram interrompidos temporariamente, mas, no entanto, reapareceram após readministração inadvertida.

Como com outros betabloqueadores, o bisoprolol pode aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos como a gravidade das reações anafiláticas. O tratamento com epinefrina nem sempre origina o efeito terapêutico esperado.

Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia:

Foram notificados em doentes tratados com IECAs casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia. O perindopril deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma associação destes fatores de risco, especialmente em caso de compromisso pré-existente da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue e os doentes devem ser instruídos a comunicar qualquer sinal de infeção (ex. garganta inflamada, febre).

Broncoespasmo (asma brônquica, doenças obstrutivas das vias respiratórias):

Na asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas crónicas, as quais podem originar sintomas, recomenda-se a administração de terapêutica broncodilatadora concomitante. Ocasionalmente pode ocorrer um aumento da resistência das vias respiratórias em doentes asmáticos que estejam a usar betabloqueadores, sendo, por conseguinte, necessário aumentar a dose dos agonistas dos recetores adrenérgicos beta-2.

Diabéticos:

Aconselha-se precaução quando o Cosyrel é usado em doentes com diabetes *mellitus* com grandes flutuações nos valores da glicemia. Os betabloqueadores podem mascarar sintomas de hipoglicemia.

Jejum rigoroso:

Aconselha-se precaução nos doentes em jejum rigoroso.

Doença periférica arterial oclusiva:

Podem ocorrer agravamento dos sintomas com os betabloqueadores, especialmente no início do tratamento.

Anestesia:

Em doentes a serem submetidos a anestesia geral os betabloqueadores reduzem a incidência de arritmias e isquemia do miocárdio durante a indução e intubação e no período pós-operatório. É correntemente recomendado que a manutenção do bloqueio beta deve continuar no período peri-operatório. O anestesista deve ser informado do bloqueio beta devido ao potencial para interações com outros medicamentos, que pode provocar bradiarritmias, atenuação da taquicardia reflexa e a diminuição da capacidade de reflexo para compensar a perda de sangue. 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.

Em doentes a serem submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com medicamentos com potencial hipotensor, o perindopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia.

Se ocorrer hipotensão e for considerado ser devida a este mecanismo, pode ser corrigida por aumento da volemia.

Psoríase:

Os doentes com psoríase ou com antecedentes de psoríase apenas podem ser tratados com betabloqueadores após uma cuidadosa avaliação dos benefícios em relação aos riscos.

Feocromocitoma:

Em doentes com feocromocitoma conhecido ou suspeito, o bisoprolol deve ser sempre administrado em combinação com um bloqueador dos recetores alfa.

Tireotoxicose:

Sob tratamento com bisoprolol os sintomas duma tireotoxicose podem ser mascarados.

Aldosteronismo primário:

Doentes com hiperaldosteronismo primário usualmente não respondem a medicamentos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso deste medicamento.

Gravidez:

A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Insuficiência cardíaca:

Não existe experiência terapêutica do tratamento com bisoprolol em doentes insuficientes cardíacos, com as seguintes doenças e condições:

- 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,
- enfarte do miocárdio nos últimos 3 meses.

Excipientes:

Nível de sódio

Cosyrel contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num estudo de interação conduzido em voluntários sãos, não foram observadas interações entre o bisoprolol e o perindopril. Apenas são descritos de seguida as interações conhecidas para os componentes ativos individuais com outros produtos.

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema:

A utilização concomitante IECAs com sacubitril/valsartan está contraindicada, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado

até 36 horas após a administração da última dose da terapia com perindopril. A terapêutica com perindopril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.4).

A utilização concomitante de IECAs com racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver seção 4.4).

Medicamentos que induzem hipercaliemia

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Cosyrel. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio (p. ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINEs, heparinas, imunossuppressores, tais como a ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), uma vez que o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. A combinação com estes medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia. Portanto, a combinação de Cosyrel com os medicamentos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, deverão ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico.

Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)

Aliscireno:

A terapêutica concomitante com Cosyrel e aliscireno está contraindicada nos doentes diabéticos ou com compromisso renal devido ao risco de hipercaliemia, agravamento da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tratamentos extracorporais:

Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente, tal como diálise ou hemofiltração com certas membranas de elevado fluxo (por exemplo, membranas de poliacrilonitrilo) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano devido ao aumento do risco de reações anafilactoides graves (ver seção 4.3). Se for necessário algum destes tratamentos, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de medicamento anti-hipertensivo.

Utilização concomitante não recomendada

Relacionada com o bisoprolol

Fármacos anti-hipertensores de ação central tais como a clonidina e outros (ex: metildopa, moxonodina, rilmenidina):

O uso concomitante de fármacos anti-hipertensores de ação central pode provocar um agravamento da insuficiência cardíaca por diminuição do tónus simpático central (diminuição da frequência e do débito cardíaco, vasodilatação). A interrupção abrupta, particularmente antes da sub-titulação da terapêutica com betabloqueador, pode aumentar o risco de hipertensão por efeito “rebound”.

Antiarrítmicos de classe I (ex: quinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina, flecainida, propafenona):

O efeito sobre o tempo da condução auriculoventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo pode ser aumentado.

Antagonistas do cálcio tipo verapamilo e em menor grau tipo diltiazem:

Influência negativa na contratilidade e na condução auriculoventricular. A administração intravenosa de verapamilo em doentes em tratamento com betabloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e a um bloqueio auriculoventricular.

Relacionada com o perindopril

Aliscireno:

Em doentes que não são diabéticos nem têm compromisso renal, risco de hipercalemia, agravamento da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueadores dos recetores da angiotensina:

Estudos clínicos mostraram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso concomitante de IECAs, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado com uma maior frequência de eventos adversos tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparada com o uso de um único medicamento com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Foi reportado na literatura que doentes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca, ou com diabetes com lesão nos órgãos-alvo, uma terapêutica concomitante com um IECA e um bloqueador dos recetores da angiotensina está associada a uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente à utilização de um único fármaco com ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona. O duplo bloqueio (p. ex. combinando um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II) deve ser limitado a casos definidos individualmente com monitorização cuidadosa da função renal, níveis de potássio e da pressão arterial.

Estramustina:

Risco de efeitos indesejáveis tais como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos poupadores do potássio (p. ex. triamtereno, amilorida ...), sais de potássio:

Hipercalemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercalemicos aditivos).

A combinação do perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto, se o uso concomitante for, no entanto, indicado, devem ser usados com cuidado e com monitorização frequente do potássio sérico. Para o uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, ver abaixo.

Lítio:

Foram notificados durante a administração concomitante de lítio e IECAs aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e toxicidade. O uso de perindopril com lítio não é recomendado, mas se a combinação for necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Utilização concomitante que requer cuidados especiais

Relacionada com o bisoprolol e o perindopril

Antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais):

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais) pode causar um aumento do efeito de diminuição da glicemia com

risco de hipoglicemia. Esse fenômeno parece ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.

A administração concomitante de bisoprolol com insulina e antidiabéticos orais pode aumentar o efeito de diminuição da glicemia. O bloqueio dos beta-adrenoreceptores pode mascarar os sintomas de hipoglicemia.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g}/\text{dia}$:

A administração de Cosyrel simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (isto é, ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), pode atenuar o efeito anti-hipertensivo do bisoprolol e do perindopril.

Em adição o uso concomitante de IECAs e AINEs pode provocar um risco aumentado de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal deficiente pré-existente. A combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois, periodicamente.

Medicamentos anti-hipertensores e vasodilatadores:

O uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores, vasodilatadores (tais como nitroglicerina, outros nitratos ou outros vasodilatadores) ou com quaisquer outros medicamentos com potencial para reduzir a pressão arterial (ex: antidepressivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas) pode aumentar o risco de efeito hipotensivo do perindopril e bisoprolol.

Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos:

A utilização concomitante de certos fármacos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com IECAs pode provocar uma maior redução da pressão arterial.

A utilização concomitante de bisoprolol com anestésicos pode provocar redução da taquicardia reflexa e aumento do risco de hipotensão.

Simpaticomiméticos:

Beta-simpaticomiméticos (ex: isoprenalina, dobutamina): a combinação com o bisoprolol pode reduzir o efeito de ambos os medicamentos.

Simpaticomiméticos que ativam ambos os alfa e beta-adrenoreceptores (ex: norepinefrina, epinefrina): a combinação com o bisoprolol pode mascarar os efeitos vasoconstritores, mediados pelos receptores alfa-adrenérgicos destes medicamentos, levando a um aumento da pressão sanguínea e ao exacerbar da claudicação intermitente. Tais interações são consideradas mais prováveis com betabloqueadores não seletivos.

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs.

Relacionada com o bisoprolol

Antagonistas do cálcio dihidropiridínicos tais como felodipina e amlodipina:

A utilização concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e não pode ser excluído o aumento do risco de uma maior deterioração da função ventricular em doentes com insuficiência cardíaca.

Antiarrítmicos de classe III (ex: amiodarona):

O efeito sobre o tempo de condução auriculoventricular pode ser potenciado.

Parassimpaticomiméticos:

A utilização concomitante pode aumentar o tempo de condução auriculoventricular e o risco de bradicardia.

Betabloqueadores tópicos (ex: gotas para tratamento do glaucoma):

O uso concomitante pode aumentar os efeitos sistêmicos do bisoprolol.

Glicósidos digitálicos:

Redução da frequência cardíaca, aumento do tempo de condução auriculoventricular,

Relacionada com o perindopril

Baclofeno:

Aumento do efeito anti-hipertensor. Monitorizar a pressão sanguínea e, se necessário, adaptar a dose do anti-hipertensor.

Diuréticos espoliadores de potássio:

Doentes tratados com diuréticos, e especialmente aqueles que provoquem depleção de volume e/ou sal, podem experimentar uma redução excessiva na pressão arterial após o início da terapêutica com um IECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida através da descontinuação do diurético, através do aumento do volume ou da ingestão de sal antes de iniciar a terapêutica com doses baixas e progressivas de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando a terapêutica anterior com diurético pode ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento com o IECA, nesses casos em que um diurético não poupador de potássio pode ser posteriormente reintroduzido ou o IECA deve ser iniciado com uma dose baixa que é progressivamente aumentada.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o IECA deve ser iniciado numa dose muito baixa, possivelmente após redução da dose do diurético poupador de potássio associado.

Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de terapêutica com o IECA.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona):

Com eplerenona ou espironolactona em doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia e com doses baixas de IECAs:

No tratamento da insuficiência cardíaca classe II-IV (NYHA) com uma fração de ejeção <40%, e previamente tratados com IECAs e diuréticos da ansa, risco de hipercaliemia, potencialmente fatal, especialmente no caso da não observância das recomendações de prescrição desta combinação.

Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercaliemia e insuficiência renal.

É recomendada uma monitorização cuidada e frequente da caliemia e da creatinemia uma vez por semana no primeiro mês de tratamento, no início e depois mensalmente.

Utilização concomitante a ter em consideração

Relacionada com o bisoprolol

Mefloquina:

Aumento do risco de bradicardia.

Inibidores da monoaminoxidase (exceto os inibidores da MAO-B):

Potenciação do efeito hipotensivo dos betabloqueadores, mas também risco de crises hipertensivas.

Relacionada com o perindopril

Ouro:

Foram reportadas raramente reações nitritoides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes com terapêutica concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e IECA, incluindo o perindopril.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Com base nos dados disponíveis sobre os monocomponentes, Cosyrel não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez e está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez.

Bisoprolol

O bisoprolol tem efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais durante a gravidez e/ou no feto/recém-nascido (reduz a perfusão placentária associada a um atraso do crescimento do feto, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro e efeitos adversos (ex: hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e no recém-nascido). Se for necessário efetuar tratamento com bloqueador dos recetores adrenérgicos beta é preferível utilizar um bloqueador seletivo dos recetores adrenérgicos beta-1.

O bisoprolol não está recomendado durante a gravidez a não ser que seja estritamente necessário. Se o tratamento com bisoprolol for considerado necessário, recomenda-se a monitorização do fluxo sanguíneo uteroplacentário e do crescimento fetal. Em caso de efeitos prejudiciais durante a gravidez ou no feto recomenda-se que sejam considerados tratamentos alternativos. O recém-nascido deve ser rigorosamente monitorizado.

De um modo geral, espera-se a ocorrência de sintomas de hipoglicemia e bradicardia nos primeiros 3 dias.

Perindopril

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ecográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação:

Cosyrel não é recomendado durante a amamentação.

Desconhece-se se o bisoprolol é excretado no leite humano. Assim, a amamentação não é recomendada durante a administração de bisoprolol.

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de perindopril durante o aleitamento, a terapêutica com perindopril não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e prematuros.

Fertilidade:

Não existem dados clínicos sobre o efeito de Cosyrel na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cosyrel não tem influência direta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas em alguns doentes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou após alteração do tratamento, bem como em associação com álcool.

Como resultado a capacidade para conduzir e utilizar máquinas pode ser comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente reportadas com bisoprolol incluem dor de cabeça, vertigens, agravamento da insuficiência cardíaca, hipotensão, extremidades frias, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação, astenia e fadiga.

As reações adversas mais frequentemente reportadas nos ensaios clínicos e observados com perindopril incluem dor de cabeça, vertigens, tonturas, parestesias, alterações visuais, acufenos, hipotensão, tosse, dispneia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação, disgeusia, dispepsia, erupção cutânea, prurido, câibras musculares e astenia.

Tabela de reações adversas

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante os ensaios clínicos e/ou durante a utilização pós-comercialização de bisoprolol ou perindopril administrados separadamente e são apresentados pela classificação MedDRA por sistema de órgãos e sob a seguinte classificação de frequência:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

| MedDRA Classes de sistemas de órgãos | Efeitos indesejáveis | Frequência | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| | | Bisoprolol | Perindopril |
| Infeções e infestações | Rinite | Raro | Muito raro |
| Doenças do sangue e Sistema Linfático | Eosinofilia | - | Pouco frequente* |
| | Agranulocitose (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Pancitopenia | - | Muito raro |
| | Leucopenia | - | Muito raro |
| | Neutropenia (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Trombocitopenia (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| Doenças endócrinas | Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita de G-6PDH | - | Muito raro |
| | Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) | - | Raro |

| | | | |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Doenças do Metabolismo e Nutrição | Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5) | - | Pouco frequente* |
| | Hipercaliemia, reversível com a descontinuação | - | Pouco frequente* |
| | Hiponatremia | - | Pouco frequente* |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Alterações do humor | - | Pouco frequente |
| | Perturbações do sono | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Depressão | Pouco frequente | Pouco frequente* |
| | Pesadelos, Alucinações | Raro | - |
| | Confusão | - | Muito raro |
| Doenças do Sistema Nervoso | Dor de cabeça** | Frequente | Frequente |
| | Tonturas** | Frequente | Frequente |
| | Vertigem | - | Frequente |
| | Disgeusia | - | Frequente |
| | Parestesia | - | Frequente |
| | Sonolência | - | Pouco frequente* |
| | Sincope | Raro | Pouco frequente* |
| Afeções oculares | Alterações visuais | - | Frequente |
| | Redução do fluxo lacrimal (a considerar se o doente usar lentes) | Raro | - |
| | Conjuntivite | Muito raro | - |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Acufenos | - | Frequente |
| | Alterações da audição | Raro | - |
| Cardiopatias | Palpitações | - | Pouco frequente* |
| | Taquicardia | - | Pouco frequente* |
| | Bradycardia | Muito frequente | - |
| | Agravamento da insuficiência cardíaca | Frequente | - |
| | Alterações da condução auriculoventricular | Pouco frequente | - |
| | Arritmia | - | Muito raro |
| | Angina de peito | - | Muito raro |
| | Enfarte do miocárdio possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de elevado risco (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| Vasculopatias | Hipotensão e efeitos relacionados com hipotensão | Frequente | Frequente |
| | Sensação de frio ou adormecimento das extremidades | Frequente | - |
| | Hipotensão ortostática | Pouco frequente | - |
| | Vasculite | - | Pouco frequente* |
| | Afrontamento | - | Raro* |
| | AVC possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de elevado risco (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Fenómeno de Raynaud | - | Desconhecido |
| Doenças respiratórias, | Tosse | - | Frequente |
| | Dispneia | - | Frequente |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| torácicas e do mediastino | Broncoespasmo | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Pneumonia eosinofílica | - | Muito raro |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal | Frequente | Frequente |
| | Obstipação | Frequente | Frequente |
| | Diarreia | Frequente | Frequente |
| | Náuseas | Frequente | Frequente |
| | Vómitos | Frequente | Frequente |
| | Dispepsia | - | Frequente |
| | Secura de boca | - | Pouco frequente |
| | Pancreatite | - | Muito raro |
| Afeções hepatobiliares | Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4) | Raro | Muito raro |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea | - | Frequente |
| | Prurido | - | Frequente |
| | Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4) | - | Pouco frequente |
| | Urticária | - | Pouco frequente |
| | Reações de fotossensibilidade | - | Pouco frequente* |
| | Penfigoide | - | Pouco frequente* |
| | Hiperhidrose | - | Pouco frequente |
| | Reações de hipersensibilidade (prurido, rubor, erupção cutânea e angioedema) | Raro | - |
| | Agravamento da psoríase | - | Raro* |
| | Eritema multiforme | - | Muito raro |
| | Alopecia | Muito raro | - |
| | Betabloqueadores podem provocar ou agravar psoríase ou induzir erupções cutâneas tipo psoríase. | Muito raro | - |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Cãibras musculares | Pouco frequente | Frequente |
| | Fraqueza muscular | Pouco frequente | - |
| | Artralgia | - | Pouco frequente* |
| | Mialgia | - | Pouco frequente* |
| Doenças renais e urinárias | Insuficiência renal | - | Pouco frequente |
| | Insuficiência renal aguda | - | Raro |
| | Anúria/Oligúria | - | Raro* |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Disfunção erétil | Raro | Pouco frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia | Frequente | Frequente |
| | Fadiga | Frequente | - |
| | Dor de costas | - | Pouco frequente* |
| | Mal-estar | - | Pouco frequente* |
| | Edema periférico | - | Pouco frequente* |
| | Pirexia | - | Pouco frequente* |
| Exames complementares de diagnóstico | Aumento da ureia no sangue | - | Pouco frequente* |
| | Aumento da creatinina no sangue | - | Pouco frequente* |
| | Aumento das enzimas hepáticas | Raro | Raro |
| | Aumento da bilirrubina no sangue | - | Raro |

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|------------------|
| | Aumento dos triglicéridos | Raro | - |
| | Diminuição da hemoglobina e do hematócrito (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Quedas | - | Pouco frequente* |

* *Frequência calculada a partir das notificações espontâneas dos acontecimentos adversos observados nos ensaios clínicos.*

** *Estas alterações ocorrem especialmente no início do tratamento. São geralmente moderadas e a frequentemente desaparecem entre 1-2 semanas.*

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos contactos abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com Cosyrel em humanos.

Bisoprolol

Sintomas:

Os sintomas mais frequentes que podem ser esperados devido a uma sobredosagem com um betabloqueador são bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e hipoglicemia. Foram reportados até hoje com bisoprolol alguns casos de sobredosagem (máximo: 2000 mg) em doentes que sofrem de hipertensão e/ou doença coronária apresentando bradicardia e ou hipotensão; todos os doentes recuperaram.

Existe uma elevada variação interindividual na sensibilidade a uma dose única elevada de bisoprolol e é provável que os doentes com insuficiência cardíaca sejam muito sensíveis.

Tratamento:

Se ocorrer uma sobredosagem, o tratamento com bisoprolol deve ser interrompido e deve ser iniciada uma terapêutica sintomática e de suporte. Dados limitados sugerem que o bisoprolol é dificilmente dialisável. Baseada nas ações farmacológicas esperadas e nas recomendações para outros betabloqueadores, são de considerar as seguintes medidas gerais de suporte, quando entendidas necessárias do ponto de vista clínico.

Bradycardia: Administrar atropina intravenosa. Caso a resposta não seja adequada, podem ser administrados, com precaução, a isoprenalina ou outro fármaco com propriedades cronotrópicas positivas. Em algumas circunstâncias poderá mesmo ser necessária a colocação de um *pacemaker* transvenoso.

Hipotensão: Devem ser administrados fluidos intravenosos e vasopressores. O glucagon administrado por via intravenosa pode também ser útil.

Bloqueio sinoauricular (de segundo ou terceiro grau): os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados com isoprenalina por perfusão, ou mediante a colocação de um *pacemaker* transvenoso cardíaco, conforme for apropriado.

Agravamento agudo da insuficiência cardíaca: administrar diuréticos por via intravenosa, fármacos inotrópicos, fármacos vasodilatadores.

Broncospasmo: Administrar uma terapêutica broncodilatadora, como por exemplo, isoprenalina, fármacos agonistas dos recetores adrenérgicos beta-2 e/ou aminofilina.

Hipoglicemia: Administrar glucose por via intravenosa.

Perindopril

Sintomas:

Os dados disponíveis sobre sobredosagem em humanos são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com IECAs podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

Tratamento:

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise (ver secção 4.4). Recomenda-se colocação de *pacemaker* em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, eletrólitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.1 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Seletivos cardíacos; 3.4.2.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina;

Código ATC: C09BX02

Mecanismo de ação:

Bisoprolol

O bisoprolol é um bloqueador altamente seletivo dos recetores adrenérgicos beta-1, desprovido de atividade estimulante intrínseca e de atividade relevante estabilizadora da membrana. Demonstra ter apenas uma afinidade muito reduzida para os recetores beta-2 da musculatura lisa dos brônquios e vasos, bem como para os recetores beta-2 envolvidos na regulação metabólica. Por conseguinte,

de um modo geral, não é de esperar que o bisoprolol influencie a resistência das vias respiratórias ou os efeitos metabólicos mediados pelos recetores beta-2. A sua seletividade para os beta-1 transcende a janela terapêutica.

Perindopril

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA). A enzima de conversão ou cinase é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora, angiotensina II, provocando simultaneamente a degradação do vasodilatador bradicinina num heptapeptido inativo.

A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do “*feedback*” negativo sobre a libertação de renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa atividade aumentada dos sistemas caliceína-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação hipotensora dos IECAs e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos indesejáveis (por ex.: a tosse).

O perindopril atua através do seu metabolito ativo, o perindoprilato. Os outros metabolitos não mostram *in vitro* um efeito inibitório da atividade da ECA.

Efeitos farmacodinâmicos:

Bisoprolol

O bisoprolol não tem um efeito inotrópico negativo significativo.

O bisoprolol atinge o seu efeito máximo 3-4 horas após a administração oral. Devido à semivida plasmática de 10-12 horas, o bisoprolol atua durante 24 h.

O máximo efeito anti-hipertensivo do bisoprolol é geralmente atingido após 2 semanas de tratamento.

Numa administração aguda em doentes com cardiopatia coronária sem insuficiência cardíaca crónica, o bisoprolol reduz a frequência cardíaca e o volume de ejeção, conduzindo a uma diminuição do débito cardíaco e do consumo de oxigénio. Em administração crónica, a resistência periférica inicialmente elevada tende a diminuir. Entre outros, a redução da atividade da renina plasmática é discutida como sendo um mecanismo de ação subjacente ao efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

O bisoprolol diminui a resposta simpático-adrenérgica através do bloqueio dos recetores β cardíacos. Tal facto conduz a uma diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade, com conseqüente redução do consumo de oxigénio por parte do miocárdio, que é o efeito desejável no contexto da angina de peito com doença coronária subjacente.

Perindopril

Hipertensão:

O perindopril é ativo em todos os graus de hipertensão: ligeira, moderada ou grave; observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica, em decúbito e em ortostatismo.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, conduzindo à redução da pressão arterial. Conseqüentemente, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem efeito na frequência cardíaca.

Em regra, o fluxo sanguíneo renal aumenta, enquanto que a taxa de filtração glomerular (TFG) se mantém, normalmente, inalterada.

Insuficiência cardíaca:

O perindopril reduz o esforço cardíaco por uma diminuição na pré-carga e na pós-carga.

Eficácia e segurança clínicas

Bisoprolol

Um total de 2647 doentes foram incluídos no estudo CIBIS II. 83% dos doentes (n=2202) estavam na classe III NYHA e 17% (n=445) na classe IV NYHA. Tinham insuficiência cardíaca sistólica sintomática estável (fração de ejeção <35%, baseada em ecocardiografia). A mortalidade total foi reduzida de 17,3% para 11,8% (redução relativa 34%). Foi observada uma diminuição na morte súbita (3,6% versus 6,3%, redução relativa 44%) e uma redução do número de episódios de insuficiência cardíaca requerendo admissão hospitalar (12% versus 17,6% redução relativa 36%). Finalmente foi evidenciada uma melhoria significativa do estado funcional de acordo com a classificação NYHA. Durante o início e titulação do bisoprolol foram observadas admissões hospitalares devido a bradicardia (0,53%), hipotensão (0,23%), e descompensação aguda (4,97%), mas não foram mais frequentes do que as observadas no grupo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). O número de acidentes vasculares cerebrais fatais e incapacitantes durante o período total do estudo foram de 20 no grupo bisoprolol e 15 no grupo placebo.

O estudo CIBIS III investigou 1010 doentes com idades ≥ 65 anos com insuficiência cardíaca crónica ligeira a moderada (CHF; classe II ou III NYHA) e fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$, e que não tinham sido tratados previamente com IECAs, betabloqueadores ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. Os doentes foram tratados com uma combinação de bisoprolol e enalapril por um período de 6 a 24 meses, após um tratamento inicial de 6 meses quer com bisoprolol quer com enalapril.

Houve uma tendência favorável a uma maior frequência de agravamento da insuficiência cardíaca quando o bisoprolol foi usado como o tratamento inicial de 6 meses. Não foi provada na análise per-protocolo a não inferioridade do tratamento do bisoprolol primeiro versus o tratamento com enalapril primeiro, enquanto que as duas estratégias para início de tratamento da insuficiência cardíaca crónica mostraram no fim do estudo uma frequência semelhante no objetivo primário combinado de morte e hospitalização (32,4% no grupo bisoprolol primeiro versus 33,1 % no grupo enalapril primeiro, população per-protocolo). O estudo mostra que o bisoprolol pode também ser utilizado em doentes idosos com insuficiência cardíaca crónica ligeira a moderada.

Perindopril

Hipertensão:

O perindopril é eficaz em todos os graus de hipertensão: ligeira, moderada, grave e observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica em decúbito e em posição ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, conduzindo à redução da pressão arterial. Consequentemente, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem exercer efeito na frequência cardíaca.

Em regra, o fluxo sanguíneo renal aumenta, enquanto que a taxa de filtração glomerular (TFG) se mantém, normalmente, inalterada.

A atividade anti-hipertensora é máxima entre 4 a 6 horas após uma dose única e mantém-se durante, pelo menos, 24 horas: os efeitos no vale são cerca de 87-100% dos efeitos no pico.

A descida da pressão arterial ocorre rapidamente. Nos doentes que respondem à terapêutica, a normalização é atingida ao fim de um mês e mantém-se sem ocorrência de taquifilaxia.

A descontinuação do tratamento não provoca efeito “*rebound*”.

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

No homem, foram confirmadas as propriedades vasodilatadoras do perindopril. Melhora a elasticidade dos grandes vasos arteriais e diminui o rácio média/lúmen das pequenas artérias.

Uma terapêutica adjuvante com um diurético tiazídico origina sinergia de tipo aditivo. A associação de um IECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliemia induzida pelo tratamento diurético.

Insuficiência cardíaca:

Estudos em doentes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- a redução da pressão de enchimento ventricular esquerda e direita,
- a redução da resistência vascular periférica total,
- o aumento do débito cardíaco e a melhoria do índice cardíaco.

Em estudos comparativos, a primeira administração de 2,5 mg de perindopril arginina a doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada não foi associada a qualquer redução significativa da pressão arterial, quando comparada com placebo.

Doentes com doença arterial coronária estável:

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo com a duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12.218) doentes com idade superior a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (90% dos doentes tiveram um enfarte do miocárdio prévio e/ou uma revascularização coronária prévia). A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes antilipídicos e betabloqueadores.

O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem-sucedida. O tratamento com perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) uma vez por dia resultou numa redução significativa do risco absoluto no objetivo primário de 1,9%, (redução do risco relativo de 20%, 95%IC [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução do risco absoluto de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95% IC [12,0;31,6] - $p < 0,001$) no objetivo primário em comparação com o placebo.

Num subgrupo de doentes do estudo EUROPA tratados com betabloqueadores definido numa análise “post-hoc”, a adição de perindopril aos betabloqueadores (n=3789) mostrou uma redução absoluta significativa de 2,2% (redução do risco relativo de 24%, IC 95% [9,5;36,4] comparado com betabloqueadores sem perindopril (n=3745) no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), dados de ensaios clínicos:

Dois grandes estudos aleatorizados controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) avaliaram o uso concomitante de um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular ou diabetes *mellitus* tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgãos-alvo. O

estudo VA NEPHRON-D foi realizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos demonstraram não existir efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e na mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercaliemia, lesão renal aguda e /ou hipotensão, em comparação com a monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas similares, estes resultados também são relevantes para outros IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os IECAs e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) foi concebido para avaliar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um IECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular, ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de acontecimentos adversos. A morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo, e os acontecimentos adversos e os acontecimentos adversos graves com importância (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

População pediátrica:

Não existem dados disponíveis com Cosyrel em crianças.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Cosyrel em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hipertensão, das alterações arteriais coronárias isquémicas e da insuficiência cardíaca crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O grau e extensão da absorção do bisoprolol e perindopril do Cosyrel não foram significativamente diferentes do grau e extensão da absorção do bisoprolol e perindopril quando administrados isolados em monoterapia.

Bisoprolol

Absorção

O bisoprolol é quase completamente absorvido (> 90%) a partir do trato gastrointestinal e devido à reduzida metabolização por efeito de primeira passagem hepática (aproximadamente, 10%), apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 90% após administração oral.

Distribuição

O volume de distribuição é de 3,5 l/kg. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%.

Biotransformação e eliminação

O bisoprolol é excretado do organismo por duas vias. 50% é metabolizado pelo fígado em metabolitos inativos, que são excretados pelo rim. Os restantes 50% são excretados pelo rim na forma não metabolizada.

A depuração total do fármaco é de, aproximadamente 15 l/h. A semivida no plasma de 10-12 horas dá um efeito de 24 horas após uma dose diária.

Populações especiais

A cinética do bisoprolol é linear e independente da idade.

Dado que a eliminação tem lugar nos rins e no fígado na mesma extensão não é necessário um ajustamento de dose para doentes com compromisso da função hepática ou insuficiência renal. A farmacocinética em doentes com insuficiência cardíaca crónica e com as funções hepática e renal comprometidas não foi estudada. Em doentes com insuficiência cardíaca crónica (NYHA estadio III) os níveis plasmáticos do bisoprolol são mais elevados e a semivida está aumentada em comparação com voluntários sãos. A concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio é de 64 ± 21 ng/ml com a dose diária de 10 mg e a semivida é de 17 ± 5 horas.

Perindopril

Absorção

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora. A semivida plasmática do perindopril é de 1 hora.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 0,2 l/Kg para a forma livre do perindoprilato. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima de conversão da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Biotransformação

Perindopril é um pró-fármaco. 27% da dose de perindopril administrada atinge a circulação sanguínea como perindoprilato, metabolito ativo. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz 5 metabolitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, logo a sua biodisponibilidade, o perindopril arginina deve ser administrado por via oral, numa toma diária única, de manhã, antes da refeição.

Eliminação

O perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração livre é cerca de 17 horas, permitindo obter um estado de equilíbrio em 4 dias.

Linearidade

Foi demonstrada uma relação linear entre a dose de perindopril e a sua exposição plasmática.

Populações especiais

A eliminação do perindoprilato está diminuída nos idosos, e também em doentes com insuficiência cardíaca ou renal.

Na insuficiência renal deve fazer-se um ajuste da dose dependendo do grau de insuficiência (depuração da creatinina).

A depuração de diálise do perindoprilato é igual a 70 ml/min.

A cinética do perindopril está modificada em doentes com cirrose: a depuração hepática da molécula original é reduzida para metade. Contudo, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e assim não é necessário nenhum ajuste da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Bisoprolol

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, o bisoprolol não teve efeito sobre a fertilidade ou sobre a capacidade geral de reprodução.

Tal como outros bloqueadores dos recetores beta, o bisoprolol causou toxicidade materna (diminuição da ingestão de alimentos e diminuição do peso corporal) e toxicidade do embrião/feto (aumento da incidência de reabsorções, reduzido peso à nascença, desenvolvimento físico retardado) em doses elevadas, mas não foi teratogénico.

Perindopril

Em estudos de toxicidade oral (ratos e macacos), o órgão atingido é o rim, com alterações reversíveis.

Em estudos *in vitro* e *in vivo* não foi observada mutagenicidade.

Estudos de toxicidade reprodutiva (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os IECAs, enquanto classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal, provocando morte fetal e efeitos congénitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi afetada nos ratos macho e fêmea.

Não foi observada carcinogenicidade em estudos a longo termo, em ratos e ratinhos.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA):

Cosyrel contém substâncias ativas conhecidas, bisoprolol e perindopril. Cosyrel será prescrito como uma direta substituição de doses individuais de bisoprolol e perindopril; assim não haverá aumento na exposição ambiental.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina (E460)
Carbonato de cálcio (E170)
Amido de milho pré-gelificado
Carboximetilamido sódico tipo A (E468)
Silica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)
Croscarmelose sódica (E468)

Revestimento por película:

Glicerol (E422),
Hipromelose (E464)
Macrogol 6000
Estearato de magnésio (E572)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Recipiente para comprimidos em polipropileno de 10 comprimidos revestidos por película: 24 meses

Recipiente para comprimidos em polipropileno de 28 ou 30 comprimidos revestidos por película: 30 meses

Frasco em polietileno de elevada densidade de 100 comprimidos revestidos por película: 30 meses

Recipiente para comprimidos de 10 comprimidos revestidos por película: uma vez aberto, Cosyrel deve ser usado no prazo de 20 dias.

Recipiente para comprimidos de 28 ou 30 comprimidos revestidos por película: uma vez aberto, Cosyrel deve ser usado no prazo de 60 dias.

Frasco de 100 comprimidos revestidos por película: uma vez aberto, Cosyrel deve ser usado no prazo de 100 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação ou manuseamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de 10, 28 ou 30 comprimidos revestidos por película: recipiente branco de polipropileno e tampa de polietileno de baixa densidade com um doseador de saída de comprimidos e uma tampa branca opaca contendo um gel exsicante.

Frasco de 100 comprimidos revestidos por película: recipiente de polietileno de alta densidade com tampa de polipropileno contendo um exsicante.

Caixa com 1 recipiente para comprimidos com 10, 28, 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

Caixa com 3 recipientes para comprimidos com 28 ou 30 comprimidos revestidos por película.

Caixa com 4 recipientes para comprimidos com 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5667126 – 10 comprimidos, 10 mg + 5 mg, recipiente para comprimidos de PP
Nº de registo: 5667134 – 30 comprimidos, 10 mg + 5 mg, recipiente para comprimidos de PP

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de dezembro de 2015.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2023.