



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-4536-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Junio de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000024-20-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000024-20-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones **SERVIER ARGENTINA S.A** en representación de **LES LABORATORIES SERVIER DE FRANCIA** solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento

a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial COSYREL y nombre/s genérico/s BISOPROLOL - PERINDOPRIL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A, representante del laboratorio LES LABORATORIES SERVIER DE FRANCIA.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION09.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION10.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION11.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION12.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION10.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION11.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION12.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 12/05/2020 14:34:05.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente

en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000024-20-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.06.23 13:21:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.23 13:22:20 -03:00

Folleto para el Paciente

Cosyrel 5mg/5mg comprimidos recubiertos

Bisoprolol / Perindopril Arginina

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cosyrel para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel
3. Cómo tomar Cosyrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cosyrel
6. Información adicional

1. Qué es Cosyrel y para qué se utiliza

Cosyrel contiene dos principios activos, bisoprolol y perindopril arginina, en un comprimido recubierto:

- Bisoprolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados betabloqueantes. Estos medicamentos enlentecen la frecuencia cardíaca y hacen que el corazón sea más eficaz al bombear sangre por todo el organismo.
- Perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Actúa ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

Cosyrel se utiliza para tratar la tensión arterial elevada y/o la insuficiencia cardíaca crónica estable (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades del organismo y que resulta en dificultad al respirar e hinchazón) y/o reducir el riesgo de acontecimientos cardíacos, como una crisis cardíaca, en pacientes con enfermedad coronaria estable (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) y que ya han sufrido una crisis cardíaca y/o se han sometido a una

intervención de ensanchamiento de los vasos del corazón para mejorar el riego sanguíneo del corazón.

En vez de tomar bisoprolol y perindopril arginina en comprimidos separados, tomará solo un comprimido de Cosyrel que contiene ambos principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel

No tome Cosyrel:

- si es alérgico a bisoprolol o a cualquier otro betabloqueante, a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si padece de insuficiencia cardíaca que empeora repentinamente y/o requiere tratamiento hospitalario,
- si padece de shock cardiogénico (una enfermedad cardíaca grave causada por una presión arterial muy baja),
- si padece de una afección cardíaca caracterizada por un pulso lento o irregular (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular, síndrome del nudo sinusal enfermo),
- si tiene una frecuencia cardíaca lenta,
- si tiene una presión arterial muy baja,
- si padece de asma grave o enfermedad pulmonar crónica grave,
- si tiene problemas circulatorios graves en las extremidades (como el síndrome de Raynaud), que puede producir hormigueos en los dedos de manos y pies o volverlos pálidos o azules,
- si padece de feocromocitoma no tratado, que es un tumor raro de la glándula adrenal (médula),
- si padece de acidosis metabólica, que es una afección que se produce cuando existe demasiado ácido en la sangre,
- si ha experimentado síntomas tales como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si está embarazada de más de 3 meses (es también mejor evitar Cosyrel al principio del embarazo - ver sección Embarazo),
- si tiene diabetes o problemas de riñón y está siendo tratado con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Cosyrel pudiera no ser apropiado,
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de Cosyrel 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos").

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte a su médico antes de tomar Cosyrel:

- si padece de diabetes,
- si padece problemas de riñón o si está en diálisis,
- si padece problemas de hígado,
- si padece estenosis aórtica y mitral (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre a los riñones),

- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón tal como trastornos menores del ritmo cardíaco o dolor intenso en el pecho en reposo (angina de Prinzmetal),
- si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- si sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio (un exceso de potasio en la sangre puede causar cambios en la frecuencia cardíaca),
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado (Cosyrel pudiera hacer bajar la tensión arterial),
- si va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si sigue actualmente un tratamiento antialérgico o si debe someterse a un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa,
- si está en ayuno estricto o bajo dieta,
- si va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- si tiene cualquier problema circulatorio en las extremidades,
- si padece de asma o enfermedad pulmonar crónica,
- si padece (o ha padecido) psoriasis,
- si tiene un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma),
- si padece trastornos tiroideos (Cosyrel puede ocultar los síntomas de una glándula tiroidea hiperactiva),
- si tiene angioedema (reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, con dificultad para tragar o respirar). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Si presenta estos síntomas, deje de tomar Cosyrel y consulte a su médico inmediatamente,
- si es de raza negra, ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos efectivo en la reducción de la presión arterial de las personas negras que en las no negras,
- si toma cualquiera de los medicamentos siguientes para tratar la hipertensión:
 - antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes - por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si padece de problemas renales debido a la diabetes.
 - aliskiren.

Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre. Ver también la información en la sección "No tome Cosyrel".
- si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:
 - o racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - o sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
 - o sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese período (ver sección "Embarazo").

Niños y adolescentes

Cosyrel no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Cosyrel con otros medicamentos

Comunique a su médico que está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden modificar el efecto de Cosyrel o su efecto pudiera ser modificado por Cosyrel. Este tipo de interacción pudiera hacer uno o ambos medicamentos menos eficaces. También pudiera aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios.

Asegúrese de comunicar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para controlar la presión arterial o medicamentos para problemas cardíacos (como amiodarona, amlodipina, clonidina, digitálicos, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecainida, lidocaína, metildopa, moxonidina, procainamida, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamilo),
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en las secciones "No tome Cosyrel" y "Advertencias y precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol),
- fármacos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio,
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- agentes simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del shock clínico (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, isoprenalina, efedrina),
- estramustina (utilizada en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR). Ver la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica). Ver secciones "No tome Cosyrel 5 mg/5 mg, comprimidos recubiertos" y "Advertencias y precauciones".
- litio utilizado para el tratamiento de manía o depresión,
- determinados medicamentos utilizados para tratar la depresión como imipramina, amitriptilina, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (excepto los inhibidores de MAO-B),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia (antipsicóticos),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (fenitoína, barbitúricos como el fenobarbital),
- anestésicos utilizados en cirugía,
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos),
- trimetoprima utilizada para tratar infecciones,
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) tales como ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante,
- alopurinol utilizado para el tratamiento de la gota,
- medicamentos parasimpaticomiméticos utilizados para tratar afecciones como la enfermedad de Alzheimer o el glaucoma,
- betabloqueantes tópicos utilizados para tratar el glaucoma (presión ocular aumentada),
- mefloquina utilizada para prevenir o tratar la malaria,
- baclofeno utilizado para el tratamiento de la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple,
- sales de oro, especialmente en administración intravenosa (utilizado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina, metformina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina,

- antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno o diclofenaco o dosis altas de ácido acetilsalicílico utilizados para el tratamiento de la artritis, el dolor de cabeza, el dolor o la inflamación.

Toma de Cosyrel con alimentos y bebidas

Es preferible tomar Cosyrel antes de una comida.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar Cosyrel antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de Cosyrel. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé.

Lactancia

Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. Cosyrel no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas

Cosyrel generalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad en particular al inicio del tratamiento o en los cambios de medicación, así como asociado con alcohol. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

3. Cómo tomar Cosyrel®

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cosyrel indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día. Debe tragar el comprimido con un vaso de agua por la mañana antes de la comida.

En determinados casos, su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel una vez al día por la mañana antes de la comida.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel si padece de enfermedad renal moderada.

No se recomienda el uso de Cosyrel si padece de enfermedad renal grave.

Uso en niños y adolescentes

No está recomendado el uso en niños y adolescentes.

Si toma más Cosyrel del que debiera

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo (si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas), graves dificultades respiratorias, temblores (debido a la disminución del azúcar en la sangre) y una frecuencia cardíaca lenta.

Si olvidó tomar Cosyrel

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Cosyrel, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cosyrel

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ni modifique la dosis sin consultar con su médico ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- mareos intensos o desmayo debidos a la tensión arterial baja (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que causa un aumento en la dificultad al respirar y/o una retención de líquidos (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- súbita respiración con pitos, dolor en el pecho, respiración difícil, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible ictus (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañado de una indisposición grande (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudiera ser una señal de hepatitis (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Cosyrel es generalmente bien tolerado, pero como al igual que todos los medicamentos, las personas pueden experimentar efectos secundarios diferentes, especialmente al iniciar el tratamiento.

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo o cualquier efecto no mencionado, informe a su médico inmediatamente:

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latidos del corazón lentos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza,
- mareos,
- vértigo,
- alteración del gusto,
- agujetas,
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o de los pies,
- trastornos visuales,

- acúfenos (sensación de ruidos en los oídos),
- sensación de frío en las manos o los pies,
- tos,
- respiración difícil,
- trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para la digestión o dispepsia, diarrea, estreñimiento,
- reacciones alérgicas como erupciones cutáneas, picor,
- calambres musculares,
- sensación de fatiga,
- fatiga.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios de humor,
- trastornos del sueño,
- depresión,
- sequedad de boca,
- picor intenso o erupciones cutáneas graves,
- formación de ampollas en la piel,
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol (reacciones de fotosensibilidad),
- sudoración,
- problemas renales,
- impotencia,
- exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas),
- somnolencia,
- desfallecimiento,
- palpitaciones,
- taquicardia,
- frecuencia cardíaca irregular (trastornos de la conducción AV inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis)),
- mareos al levantarse,
- debilidad muscular,
- artralgia (dolor de las articulaciones),
- mialgia (dolor muscular),
- dolor en el pecho,
- malestar general,
- inflamación localizada (edema periférico),
- fiebre,
- caída,
- cambio en los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre reversibles al interrumpir el tratamiento, niveles bajos de sodio, niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) en pacientes diabéticos, elevación de la urea sanguínea, y elevación de la creatinina en sangre.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- pesadillas, alucinaciones,
- disminución de la producción de lágrimas (ojos secos),
- problemas del oído,
- problemas de erección,
- inflamación del hígado que puede amarillear la piel o el blanco de los ojos,
- moqueo nasal alérgico, estornudos,
- reacciones alérgicas como picazón, rubefacción, erupción,
- empeoramiento de la psoriasis,
- cambios en los parámetros de laboratorio: niveles aumentados de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, niveles de grasas diferentes de la normalidad.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- confusión,
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis),
- neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía),
- inflamación del páncreas (que causa dolor intenso en el abdomen y espalda),

- pérdida del cabello,
- aparición o empeoramiento de erupción cutánea escamosa (psoriasis), erupción similar a la psoriasis,
- insuficiencia renal aguda,
- cambios en los valores sanguíneos como disminución del número de glóbulos blancos y rojos, disminución de la concentración de hemoglobina, descenso en el número de plaquetas.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).
- Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y crisis que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo más rápidamente posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema de declaración nacional.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cosyrel®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Cosyrel son comprimidos recubiertos, ranurados, bicapa, alargados, de color beige rosado, con "S" grabado en una cara y "5/5" en la otra cara. Los comprimidos pueden ser partidos en dos partes iguales.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Folleto para el Paciente

Cosyrel 5mg/10mg comprimidos recubiertos

Bisoprolol / Perindopril Arginina

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Cosyrel contiene 5 mg de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000

Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cosyrel para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel
3. Cómo tomar Cosyrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cosyrel
6. Información adicional

1. Qué es Cosyrel y para qué se utiliza

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones
Código ATC: C09BX02

Cosyrel contiene dos principios activos, bisoprolol y perindopril arginina, en un comprimido recubierto:

- Bisoprolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados betabloqueantes. Estos medicamentos enlentecen la frecuencia cardíaca y hacen que el corazón sea más eficaz al bombear sangre por todo el organismo.
- Perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Actúa ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

Cosyrel se utiliza para tratar la tensión arterial elevada y/o reducir el riesgo de acontecimientos cardíacos, como una crisis cardíaca, en pacientes con enfermedad coronaria estable (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) y que ya

han sufrido una crisis cardíaca y/o se han sometido a una intervención de ensanchamiento de los vasos del corazón para mejorar el riego sanguíneo del corazón.

En vez de tomar bisoprolol y perindopril arginina en comprimidos separados, tomará solo un comprimido de Cosyrel que contiene ambos principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel

No tome Cosyrel:

- si es alérgico a bisoprolol o a cualquier otro betabloqueante, a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si padece de insuficiencia cardíaca que empeora repentinamente y/o requiere tratamiento hospitalario,
- si padece de shock cardiogénico (una enfermedad cardíaca grave causada por una presión arterial muy baja),
- si padece de una afección cardíaca caracterizada por un pulso lento o irregular (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular, síndrome del nodo sinusal enfermo),
- si tiene una frecuencia cardíaca lenta,
- si tiene una presión arterial muy baja,
- si padece de asma grave o enfermedad pulmonar crónica grave,
- si tiene problemas circulatorios graves en las extremidades (como el síndrome de Raynaud), que puede producir hormigueos en los dedos de manos y pies o volverlos pálidos o azules,
- si padece de feocromocitoma no tratado, que es un tumor raro de la glándula adrenal (médula),
- si padece de acidosis metabólica, que es una afección que se produce cuando existe demasiado ácido en la sangre,
- si ha experimentado síntomas tales como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si está embarazada de más de 3 meses (es también mejor evitar Cosyrel al principio del embarazo - ver sección Embarazo),
- si tiene diabetes o problemas de riñón y está siendo tratado con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Cosyrel pudiera no ser apropiado,
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de Cosyrel 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos").

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte a su médico antes de tomar Cosyrel:

- si padece de diabetes,
- si padece problemas de riñón o si está en diálisis,
- si padece problemas de hígado,
- si padece estenosis aórtica y mitral (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre a los riñones),

- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón tal como trastornos menores del ritmo cardíaco o dolor intenso en el pecho en reposo (angina de Prinzmetal),
- si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- si sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio (un exceso de potasio en la sangre puede causar cambios en la frecuencia cardíaca),
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado (Cosyrel pudiera hacer bajar la tensión arterial),
- si va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si sigue actualmente un tratamiento antialérgico o si debe someterse a un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa,
- si está en ayuno estricto o bajo dieta,
- si va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- si tiene cualquier problema circulatorio en las extremidades,
- si padece de asma o enfermedad pulmonar crónica,
- si padece (o ha padecido) psoriasis,
- si tiene un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma),
- si padece trastornos tiroideos (Cosyrel puede ocultar los síntomas de una glándula tiroidea hiperactiva),
- si tiene angioedema (reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, con dificultad para tragar o respirar). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Si presenta estos síntomas, deje de tomar Cosyrel y consulte a su médico inmediatamente,
- si es de raza negra, ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos efectivo en la reducción de la presión arterial de las personas negras que en las no negras,
- si toma cualquiera de los medicamentos siguientes para tratar la hipertensión:
 - antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes - por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si padece de problemas renales debido a la diabetes.
 - aliskiren.

Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre. Ver también la información en la sección "No tome Cosyrel".

- si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:
 - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
 - sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese periodo (ver sección "Embarazo").

Niños y adolescentes

Cosyrel no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Cosyrel con otros medicamentos

Comuníquese a su médico que está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden modificar el efecto de Cosyrel o su efecto pudiera ser modificado por Cosyrel. Este tipo de interacción pudiera hacer uno o ambos medicamentos menos eficaces. También pudiera aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios.

Asegúrese de comunicar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para controlar la presión arterial o medicamentos para problemas cardíacos (como amiodarona, amlodipina, clonidina, digitálicos, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecainida, lidocaína, metildopa, moxonidina, procainamida, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamilo),
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en las secciones "No tome Cosyrel" y "Advertencias y precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol),
- diuréticos ahorradores de potasio, fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- agentes simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del shock clínico (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, isoprenalina, efedrina),
- estramustina (utilizada en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR). Ver la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica). Ver secciones "No tome Cosyrel 5 mg/10 mg, comprimidos recubiertos con película ranurados" y "Advertencias y precauciones".
- litio utilizado para el tratamiento de manía o depresión,
- determinados medicamentos utilizados para tratar la depresión como imipramina, amitriptilina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (excepto los inhibidores de MAO-B),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia (antipsicóticos),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (fenitoína, barbitúricos como el fenobarbital),
- anestésicos utilizados en cirugía,
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos),
- trimetoprima utilizada para tratar infecciones,
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) tales como ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante,
- alopurinol utilizado para el tratamiento de la gota,
- medicamentos parasimpaticomiméticos utilizados para tratar afecciones como la enfermedad de Alzheimer o el glaucoma,
- betabloqueantes tópicos utilizados para tratar el glaucoma (presión ocular aumentada),
- mefloquina utilizada para prevenir o tratar la malaria,
- baclofeno utilizado para el tratamiento de la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple,
- sales de oro, especialmente en administración intravenosa (utilizado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina, metformina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina,

- antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno o diclofenaco o dosis altas de ácido acetilsalicílico utilizados para el tratamiento de la artritis, el dolor de cabeza, el dolor o la inflamación.

Toma de Cosyrel con alimentos y bebidas

Es preferible tomar Cosyrel antes de una comida.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar Cosyrel antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de Cosyrel. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes del embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. Cosyrel no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas

Cosyrel generalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad en particular al inicio del tratamiento o en los cambios de medicación, así como asociado con alcohol. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

3. Cómo tomar Cosyrel®

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cosyrel indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día. Debe tragar el comprimido con un vaso de agua por la mañana antes de la comida.

En determinados casos, su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel una vez al día por la mañana antes de la comida.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel si padece de enfermedad renal moderada.

No se recomienda el uso de Cosyrel si padece de enfermedad renal grave.

Uso en niños y adolescentes

No está recomendado el uso en niños y adolescentes.

Si toma más Cosyrel del que debiera

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo (si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas), graves dificultades respiratorias, temblores (debido a la disminución del azúcar en la sangre) y una frecuencia cardíaca lenta.

Si olvidó tomar Cosyrel

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Cosyrel, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cosyrel

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ni modifique la dosis sin consultar con su médico ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- mareos intensos o desmayo debidos a la tensión arterial baja (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que causa un aumento en la dificultad al respirar y/o una retención de líquidos (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- súbita respiración con pitos, dolor en el pecho, respiración difícil, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible ictus (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañado de una indisposición grande (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudiera ser una señal de hepatitis (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Cosyrel es generalmente bien tolerado, pero como al igual que todos los medicamentos, las personas pueden experimentar efectos secundarios diferentes, especialmente al iniciar el tratamiento.

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo o cualquier efecto no mencionado, informe a su médico inmediatamente:

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latidos del corazón lentos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza,
- mareos,
- vértigo,
- alteración del gusto,
- agujetas,
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o de los pies,
- trastornos visuales,

- acúfenos (sensación de ruidos en los oídos),
- sensación de frío en las manos o los pies,
- tos,
- respiración difícil,
- trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para la digestión o dispepsia, diarrea, estreñimiento,
- reacciones alérgicas como erupciones cutáneas, picor,
- calambres musculares,
- sensación de fatiga,
- fatiga.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios de humor,
- trastornos del sueño,
- depresión,
- sequedad de boca,
- picor intenso o erupciones cutáneas graves,
- formación de ampollas en la piel,
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol (reacciones de fotosensibilidad),
- sudoración,
- problemas renales,
- impotencia,
- exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas),
- somnolencia,
- desfallecimiento,
- palpitaciones,
- taquicardia,
- frecuencia cardíaca irregular (trastornos de la conducción AV inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis)),
- mareos al levantarse,
- debilidad muscular,
- artralgia (dolor de las articulaciones),
- mialgia (dolor muscular),
- dolor en el pecho,
- malestar general,
- inflamación localizada (edema periférico),
- fiebre,
- caída,
- cambio en los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre reversibles al interrumpir el tratamiento, niveles bajos de sodio, niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) en pacientes diabéticos, elevación de la urea sanguínea, y elevación de la creatinina en sangre.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- pesadillas, alucinaciones,
- disminución de la producción de lágrimas (ojos secos),
- problemas del oído,
- problemas de erección,
- inflamación del hígado que puede amarillear la piel o el blanco de los ojos,
- moqueo nasal alérgico, estornudos,
- reacciones alérgicas como picazón, rubefacción, erupción,
- cambios en los parámetros de laboratorio: niveles aumentados de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, niveles de grasas diferentes de la normalidad.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- confusión,
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis),
- neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía),
- inflamación del páncreas (que causa dolor intenso en el abdomen y espalda),
- pérdida del cabello,

- aparición o empeoramiento de erupción cutánea escamosa (psoriasis), erupción similar a la psoriasis,
- insuficiencia renal aguda,
- cambios en los valores sanguíneos como disminución del número de glóbulos blancos y rojos, disminución de la concentración de hemoglobina, descenso en el número de plaquetas.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).
- Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y crisis que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo más rápidamente posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema de declaración nacional.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cosyrel®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Cosyrel son comprimidos recubiertos, ranurados, bicapa, alargados, de color beige rosado, con "S" grabado en una cara y "5/10" en la otra cara. Los comprimidos pueden ser partidos en dos partes iguales.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

www.servier.com.ar

Version: Fecha de Aprobación por ANMAT

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Folleto para el Paciente

Cosyrel 10mg/5mg comprimidos recubiertos

Bisoprolol / Perindopril Arginina

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Cosyrel contiene 10 mg de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cosyrel para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel
3. Cómo tomar Cosyrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cosyrel
6. Información adicional

1. Qué es Cosyrel y para qué se utiliza

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones.
Código ATC: C09BX02

Cosyrel contiene dos principios activos, bisoprolol y perindopril arginina, en un comprimido recubierto:

- Bisoprolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados betabloqueantes. Estos medicamentos enlentecen la frecuencia cardíaca y hacen que el corazón sea más eficaz al bombear sangre por todo el organismo.
- Perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Actúa ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

Cosyrel se utiliza para tratar la tensión arterial elevada y/o la insuficiencia cardíaca crónica estable (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades del organismo y que resulta en dificultad al respirar e hinchazón) y/o reducir el riesgo de acontecimientos cardíacos, como una crisis cardíaca, en pacientes con

enfermedad coronaria estable (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) y que ya han sufrido una crisis cardíaca y/o se han sometido a una intervención de ensanchamiento de los vasos del corazón para mejorar el riego sanguíneo del corazón.

En vez de tomar bisoprolol y perindopril arginina en comprimidos separados, tomará solo un comprimido de Cosyrel que contiene ambos principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel

No tome Cosyrel:

- si es alérgico a bisoprolol o a cualquier otro betabloqueante, a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si padece de insuficiencia cardíaca que empeora repentinamente y/o requiere tratamiento hospitalario,
- si padece de shock cardiogénico (una enfermedad cardíaca grave causada por una presión arterial muy baja),
- si padece de una afección cardíaca caracterizada por un pulso lento o irregular (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular, síndrome del nodo sinusal enfermo),
- si tiene una frecuencia cardíaca lenta,
- si tiene una presión arterial muy baja,
- si padece de asma grave o enfermedad pulmonar crónica grave,
- si tiene problemas circulatorios graves en las extremidades (como el síndrome de Raynaud), que puede producir hormigueos en los dedos de manos y pies o volverlos pálidos o azules,
- si padece de feocromocitoma no tratado, que es un tumor raro de la glándula adrenal (médula),
- si padece de acidosis metabólica, que es una afección que se produce cuando existe demasiado ácido en la sangre,
- si ha experimentado síntomas tales como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si está embarazada de más de 3 meses (es también mejor evitar Cosyrel al principio del embarazo - ver sección Embarazo),
- si tiene diabetes o problemas de riñón y está siendo tratado con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Cosyrel pudiera no ser apropiado,
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de Cosyrel 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos").

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte a su médico antes de tomar Cosyrel:

- si padece de diabetes,
- si padece problemas de riñón o si está en diálisis,
- si padece problemas de hígado,

- si padece estenosis aórtica y mitral (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre a los riñones),
 - si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
 - si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón tal como trastornos menores del ritmo cardíaco o dolor intenso en el pecho en reposo (angina de Prinzmetal),
 - si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
 - si sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio (un exceso de potasio en la sangre puede causar cambios en la frecuencia cardíaca),
 - si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado (Cosyrel pudiera hacer bajar la tensión arterial),
 - si va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
 - si sigue actualmente un tratamiento antialérgico o si debe someterse a un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa,
 - si está en ayuno estricto o bajo dieta,
 - si va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
 - si tiene cualquier problema circulatorio en las extremidades,
 - si padece de asma o enfermedad pulmonar crónica,
 - si padece (o ha padecido) psoriasis,
 - si tiene un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma),
 - si padece trastornos tiroideos (Cosyrel puede ocultar los síntomas de una glándula tiroidea hiperactiva),
 - si tiene angioedema (reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, con dificultad para tragar o respirar). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Si presenta estos síntomas, deje de tomar Cosyrel y consulte a su médico inmediatamente,
 - si es de raza negra, ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos efectivo en la reducción de la presión arterial de las personas negras que en las no negras,
 - si toma cualquiera de los medicamentos siguientes para tratar la hipertensión:
 - antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes - por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si padece de problemas renales debido a la diabetes.
 - aliskiren.
- Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre.
- si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:
 - o racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - o sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
 - o sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese período (ver sección "Embarazo").

Niños y adolescentes

Cosyrel no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Cosyrel con otros medicamentos

Comuníquese a su médico que está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden modificar el efecto de Cosyrel o su efecto pudiera ser modificado por Cosyrel.

Este tipo de interacción pudiera hacer uno o ambos medicamentos menos eficaces. También pudiera aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios.

Asegúrese de comunicar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para controlar la presión arterial o medicamentos para problemas cardíacos (como amiodarona, amlodipina, clonidina, digitálicos, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecaína, lidocaína, metildopa, moxonidina, procainamida, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamilo),
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en las secciones "No tome Cosyrel" y "Advertencias y precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- agentes simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del shock clínico (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, isoprenalina, efedrina),
- estramustina (utilizada en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sírolimus, everólimus, temsírolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR). Ver la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica). Ver secciones "No tome Cosyrel 10 mg/5 mg, comprimidos recubiertos" y "Advertencias y precauciones".
- litio utilizado para el tratamiento de manía o depresión,
- determinados medicamentos utilizados para tratar la depresión como imipramina, amitriptilina, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (excepto los inhibidores de MAO-B),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia (antipsicóticos),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (fenitoína, barbitúricos como el fenobarbital),
- anestésicos utilizados en cirugía,
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos),
- trimetoprima utilizada para tratar infecciones,
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) tales como ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante,
- alopurinol utilizado para el tratamiento de la gota,
- medicamentos parasimpaticomiméticos utilizados para tratar afecciones como la enfermedad de Alzheimer o el glaucoma,
- betabloqueantes tópicos utilizados para tratar el glaucoma (presión ocular aumentada),
- mefloquina utilizada para prevenir o tratar la malaria,
- baclofeno utilizado para el tratamiento de la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple,
- sales de oro, especialmente en administración intravenosa (utilizado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina, metformina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina,

- antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno o diclofenac o dosis altas de ácido acetilsalicílico utilizados para el tratamiento de la artritis, el dolor de cabeza, el dolor o la inflamación.

Toma de Cosyrel con alimentos y bebidas

Es preferible tomar Cosyrel antes de una comida.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar Cosyrel antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de Cosyrel. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes del embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. Cosyrel no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas

Cosyrel generalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad en particular al inicio del tratamiento o en los cambios de medicación, así como asociado con alcohol. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

3. Cómo tomar Cosyrel®

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cosyrel indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día. Debe tragar el comprimido con un vaso de agua por la mañana antes de la comida.

En determinados casos, su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel una vez al día por la mañana antes de la comida.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel si padece de enfermedad renal moderada.

No se recomienda el uso de Cosyrel si padece de enfermedad renal grave.

Uso en niños y adolescentes

No está recomendado el uso en niños y adolescentes.

Si toma más Cosyrel del que debiera

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo (si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas), graves dificultades respiratorias, temblores (debido a la disminución del azúcar en la sangre) y una frecuencia cardíaca lenta.

Si olvidó tomar Cosyrel

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Cosyrel, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cosyrel

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ni modifique la dosis sin consultar con su médico ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- mareos intensos o desmayo debidos a la tensión arterial baja (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que causa un aumento en la dificultad al respirar y/o una retención de líquidos (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- súbita respiración con pitos, dolor en el pecho, respiración difícil, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible ictus (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañado de una indisposición grande (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudiera ser una señal de hepatitis (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Cosyrel es generalmente bien tolerado, pero como al igual que todos los medicamentos, las personas pueden experimentar efectos secundarios diferentes, especialmente al iniciar el tratamiento.

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo o cualquier efecto no mencionado, informe a su médico inmediatamente:

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latidos del corazón lentos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza,
- mareos,
- vértigo,
- alteración del gusto,
- agujetas,
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o de los pies,
- trastornos visuales,

- acúfenos (sensación de ruidos en los oídos),
- sensación de frío en las manos o los pies,
- tos,
- respiración difícil,
- trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para la digestión o dispepsia, diarrea, estreñimiento,
- reacciones alérgicas como erupciones cutáneas, picor,
- calambres musculares,
- sensación de fatiga,
- fatiga.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios de humor,
- trastornos del sueño,
- depresión,
- sequedad de boca,
- picor intenso o erupciones cutáneas graves,
- formación de ampollas en la piel,
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol (reacciones de fotosensibilidad),
- sudoración,
- problemas renales,
- impotencia,
- exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas),
- somnolencia,
- desfallecimiento,
- palpitaciones,
- taquicardia,
- frecuencia cardíaca irregular (trastornos de la conducción AV inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis)),
- mareos al levantarse,
- debilidad muscular,
- artralgia (dolor de las articulaciones),
- mialgia (dolor muscular),
- dolor en el pecho,
- malestar general,
- inflamación localizada (edema periférico),
- fiebre,
- caída,
- cambio en los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre reversibles al interrumpir el tratamiento, niveles bajos de sodio, niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) en pacientes diabéticos, elevación de la urea sanguínea, y elevación de la creatinina en sangre.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- pesadillas, alucinaciones,
- disminución de la producción de lágrimas (ojos secos),
- problemas del oído,
- problemas de erección,
- inflamación del hígado que puede amarillear la piel o el blanco de los ojos,
- moqueo nasal alérgico, estornudos,
- reacciones alérgicas como picazón, rubefacción, erupción,
- empeoramiento de la psoriasis
- cambios en los parámetros de laboratorio: niveles aumentados de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, niveles de grasas diferentes de la normalidad.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- confusión,
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis),
- neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía),
- inflamación del páncreas (que causa dolor intenso en el abdomen y espalda),

- pérdida del cabello,
- aparición o empeoramiento de erupción cutánea escamosa (psoriasis), erupción similar a la psoriasis,
- insuficiencia renal aguda,
- cambios en los valores sanguíneos como disminución del número de glóbulos blancos y rojos, disminución de la concentración de hemoglobina, descenso en el número de plaquetas.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).
- Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y crisis que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo más rápidamente posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema de declaración nacional.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cosyrel®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Cosyrel son comprimidos recubiertos, bicapa, redondos, de color beige rosado, con "S" grabado en una cara y "10/5" en la otra cara.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

www.servier.com.ar

SABBATELLA Nayla de Danila
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Folleto para el Paciente

Cosyrel 10mg/10mg comprimidos recubiertos

Bisoprolol / Perindopril Arginina

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Cosyrel contiene 10 mg de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cosyrel para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel
3. Cómo tomar Cosyrel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cosyrel
6. Información adicional

1. Qué es Cosyrel y para qué se utiliza

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones
Código ATC: C09BX02

Cosyrel contiene dos principios activos, bisoprolol y perindopril arginina, en un comprimido recubierto:

- Bisoprolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados betabloqueantes. Estos medicamentos enlentecen la frecuencia cardíaca y hacen que el corazón sea más eficaz al bombear sangre por todo el organismo.
- Perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Actúa ensanchando los vasos sanguíneos, por lo que su corazón bombeará sangre más fácilmente a través de los mismos.

Cosyrel se utiliza para tratar la tensión arterial elevada y/o reducir el riesgo de acontecimientos cardíacos, como una crisis cardíaca, en pacientes con enfermedad coronaria estable (una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada) y que ya

han sufrido una crisis cardíaca y/o se han sometido a una intervención de ensanchamiento de los vasos del corazón para mejorar el riego sanguíneo del corazón.

En vez de tomar bisoprolol y perindopril arginina en comprimidos separados, tomará solo un comprimido de Cosyrel que contiene ambos principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cosyrel

No tome Cosyrel:

- si es alérgico a bisoprolol o a cualquier otro betabloqueante, a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si padece de insuficiencia cardíaca que empeora repentinamente y/o requiere tratamiento hospitalario,
- si padece de shock cardiogénico (una enfermedad cardíaca grave causada por una presión arterial muy baja),
- si padece de una afección cardíaca caracterizada por un pulso lento o irregular (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular, síndrome del nodo sinusal enfermo),
- si tiene una frecuencia cardíaca lenta,
- si tiene una presión arterial muy baja,
- si padece de asma grave o enfermedad pulmonar crónica grave,
- si tiene problemas circulatorios graves en las extremidades (como el síndrome de Raynaud), que puede producir hormigueos en los dedos de manos y pies o volverlos pálidos o azules,
- si padece de feocromocitoma no tratado, que es un tumor raro de la glándula adrenal (médula),
- si padece de acidosis metabólica, que es una afección que se produce cuando existe demasiado ácido en la sangre,
- si ha experimentado síntomas tales como respiración con pitos, inflamación de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o un miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si está embarazada de más de 3 meses (es también mejor evitar Cosyrel al principio del embarazo - ver sección Embarazo),
- si tiene diabetes o problemas de riñón y está siendo tratado con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren.
- si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Cosyrel pudiera no ser apropiado,
- si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal).
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartán, un medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de COSIMPREL 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película con otros medicamentos").

Advertencias y precauciones

Si se dan algunas de las siguientes circunstancias consulte a su médico antes de tomar Cosyrel:

- si padece de diabetes,
- si padece problemas de riñón o si está en diálisis,
- si padece problemas de hígado,
- si padece estenosis aórtica y mitral (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre a los riñones),

- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
- si padece insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón tal como trastornos menores del ritmo cardíaco o dolor intenso en el pecho en reposo (angina de Prinzmetal),
- si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o escleroderma,
- si sigue una dieta sin sal o utiliza sustitutos de la sal que contengan potasio (un exceso de potasio en la sangre puede causar cambios en la frecuencia cardíaca),
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos, o está deshidratado (Cosyrel pudiera hacer bajar la tensión arterial),
- si va a someterse a una aféresis de LDL (que consiste en la eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si sigue actualmente un tratamiento antialérgico o si debe someterse a un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa,
- si está en ayuno estricto o bajo dieta,
- si va a someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- si tiene cualquier problema circulatorio en las extremidades,
- si padece de asma o enfermedad pulmonar crónica,
- si padece (o ha padecido) psoriasis,
- si tiene un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma),
- si padece trastornos tiroideos (Cosyrel puede ocultar los síntomas de una glándula tiroidea hiperactiva),
- si tiene angioedema (reacción alérgica grave con inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, con dificultad para tragar o respirar). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Si presenta estos síntomas, deje de tomar Cosyrel y consulte a su médico inmediatamente,
- si es de raza negra, ya que pudiera tener un mayor riesgo de angioedema y este medicamento pudiera ser menos efectivo en la reducción de la presión arterial de las personas negras que en las no negras,
- si toma cualquiera de los medicamentos siguientes para tratar la hipertensión:
 - antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes - por ejemplo valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si padece de problemas renales debido a la diabetes.
 - aliskiren.

Su médico pudiera verificar a intervalos regulares el funcionamiento de sus riñones, su presión arterial y el nivel de electrolitos (p.ej. potasio) en la sangre. Ver también la información en la sección "No tome Cosyrel".

- si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta:
 - o racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - o sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos).
 - o sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartán), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no lo debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se usa en ese periodo (ver sección "Embarazo").

Niños y adolescentes

Cosyrel no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Cosyrel con otros medicamentos

Comunique a su médico que está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden modificar el efecto de Cosyrel o su efecto pudiera ser modificado por Cosyrel. Este tipo de interacción pudiera hacer uno o ambos medicamentos menos eficaces. También pudiera aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos secundarios.

Asegúrese de comunicar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para controlar la presión arterial o medicamentos para problemas cardíacos (como amiodarona, amlodipina, clonidina, digitálicos, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecainida, lidocaína, metildopa, moxonidina, procainamida, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamilo),
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, incluyendo antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), aliskiren (ver también la información en las secciones "No tome Cosyrel" y "Advertencias y precauciones") o diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol),
- fármacos ahorradores de potasio utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: eplerenona y espironolactona a dosis entre 12,5 mg y 50 mg al día,
- agentes simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del shock clínico (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, isoprenalina, efedrina),
- estramustina (utilizada en el tratamiento del cáncer),
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirólimus, everólimus, temsirólimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR). Ver la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartán (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica). Ver secciones "No tome Cosyrel 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película" y "Advertencias y precauciones".
- litio utilizado para el tratamiento de manía o depresión,
- determinados medicamentos utilizados para tratar la depresión como imipramina, amitriptilina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (excepto los inhibidores de MAO-B),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia (antipsicóticos),
- determinados medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (fenitoína, barbitúricos como el fenobarbital),
- anestésicos utilizados en cirugía,
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que producen el ensanchamiento de los vasos),
- trimetoprima utilizada para tratar infecciones,
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del organismo) tales como ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante,
- alopurinol utilizado para el tratamiento de la gota,
- medicamentos parasimpaticomiméticos utilizados para tratar afecciones como la enfermedad de Alzheimer o el glaucoma,
- betabloqueantes tópicos utilizados para tratar el glaucoma (presión ocular aumentada),
- mefloquina utilizada para prevenir o tratar la malaria,
- baclofeno utilizado para el tratamiento de la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple,
- sales de oro, especialmente en administración intravenosa (utilizado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide),
- medicamentos para el tratamiento de la diabetes como la insulina, metformina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina,

- antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno o diclofenaco o dosis altas de ácido acetilsalicílico utilizados para el tratamiento de la artritis, el dolor de cabeza, el dolor o la inflamación.

Toma de Cosyrel con alimentos y bebidas

Es preferible tomar Cosyrel antes de una comida.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si piensa que está (o podría quedarse) embarazada. Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar Cosyrel antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de Cosyrel. Cosyrel no está recomendado al principio del embarazo, y no debe tomarlo cuando esté embarazada de más de tres meses, ya que puede causar un daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes del embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si va a empezar o si está en periodo de lactancia. Cosyrel no está recomendado en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea continuar con la lactancia, especialmente si su bebé es recién nacido o nació prematuramente.

Conducción y uso de máquinas

Cosyrel generalmente no modifica el estado de alerta, pero debido a la bajada de la tensión arterial algunos pacientes pueden notar diferentes reacciones tales como mareos o debilidad en particular al inicio del tratamiento o en los cambios de medicación, así como asociado con alcohol. Si le ocurre lo anterior, su capacidad para conducir o usar maquinaria puede verse alterada.

3. Cómo tomar Cosyrel®

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cosyrel indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día. Debe tragar el comprimido con un vaso de agua por la mañana antes de la comida.

En determinados casos, su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel una vez al día por la mañana antes de la comida.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Su médico pudiera recetar medio comprimido de Cosyrel si padece de enfermedad renal moderada.

No se recomienda el uso de Cosyrel si padece de enfermedad renal grave.

Uso en niños y adolescentes

No está recomendado el uso en niños y adolescentes.

Si toma más Cosyrel del que debiera

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la tensión arterial con posibles síntomas de mareos o desmayo (si esto ocurre, puede ayudar acostarse con las piernas levantadas), graves dificultades respiratorias, temblores (debido a la disminución del azúcar en la sangre) y una frecuencia cardíaca lenta.

Si olvidó tomar Cosyrel

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de Cosyrel, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cosyrel

No deje de tomar Cosyrel de manera repentina ni modifique la dosis sin consultar con su médico ya que pudiera causar un empeoramiento grave de la afección cardíaca. El tratamiento no debe ser interrumpido de manera abrupta, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con este medicamento y acuda inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- mareos intensos o desmayo debidos a la tensión arterial baja (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que causa un aumento en la dificultad al respirar y/o una retención de líquidos (frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas),
- inflamación de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria (angioedema) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- súbita respiración con pitos, dolor en el pecho, respiración difícil, o dificultad respiratoria (broncoespasmo) (poco frecuentes - pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- latidos del corazón anormalmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- debilidad en los brazos o piernas, o problemas del habla que pudieran ser una señal de un posible ictus (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- inflamación del páncreas que puede causar dolor intenso en el abdomen y espalda acompañado de una indisposición grande (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia) que pudiera ser una señal de hepatitis (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- erupción cutánea que a menudo aparece como parches rojos con picor en la cara, brazos o piernas (eritema multiforme) (muy raros - pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Cosyrel es generalmente bien tolerado, pero como al igual que todos los medicamentos, las personas pueden experimentar efectos secundarios diferentes, especialmente al iniciar el tratamiento.

Si observa cualquiera de los efectos secundarios mencionados más abajo o cualquier efecto no mencionado, informe a su médico inmediatamente:

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latidos del corazón lentos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza,
- mareos,
- vértigo,
- alteración del gusto,
- agujetas,
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o de los pies,
- trastornos visuales,

- acúfenos (sensación de ruidos en los oídos),
- sensación de frío en las manos o los pies,
- tos,
- respiración difícil,
- trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para la digestión o dispepsia, diarrea, estreñimiento,
- reacciones alérgicas como erupciones cutáneas, picor,
- calambres musculares,
- sensación de fatiga,
- fatiga.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- cambios de humor,
- trastornos del sueño,
- depresión,
- sequedad de boca,
- picor intenso o erupciones cutáneas graves,
- formación de ampollas en la piel,
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol (reacciones de fotosensibilidad),
- sudoración,
- problemas renales,
- impotencia,
- exceso de eosinófilos (un tipo de células blancas sanguíneas),
- somnolencia,
- desfallecimiento,
- palpitaciones,
- taquicardia,
- frecuencia cardíaca irregular (trastornos de la conducción AV inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis)),
- mareos al levantarse,
- debilidad muscular,
- artralgia (dolor de las articulaciones),
- mialgia (dolor muscular),
- dolor en el pecho,
- malestar general,
- inflamación localizada (edema periférico),
- fiebre,
- caída,
- cambio en los parámetros de laboratorio: niveles altos de potasio en sangre reversibles al interrumpir el tratamiento, niveles bajos de sodio, niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) en pacientes diabéticos, elevación de la urea sanguínea, y elevación de la creatinina en sangre.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- pesadillas, alucinaciones,
- disminución de la producción de lágrimas (ojos secos),
- problemas del oído,
- problemas de erección,
- inflamación del hígado que puede amarillear la piel o el blanco de los ojos,
- moqueo nasal alérgico, estornudos,
- reacciones alérgicas como picazón, rubefacción, erupción,
- cambios en los parámetros de laboratorio: niveles aumentados de enzimas hepáticas, nivel alto de bilirrubina sérica, niveles de grasas diferentes de la normalidad.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- confusión,
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis),
- neumonía eosinófila (un tipo raro de neumonía),
- inflamación del páncreas (que causa dolor intenso en el abdomen y espalda),
- pérdida del cabello,

- aparición o empeoramiento de erupción cutánea escamosa (psoriasis), erupción similar a la psoriasis,
- insuficiencia renal aguda,
- cambios en los valores sanguíneos como disminución del número de glóbulos blancos y rojos, disminución de la concentración de hemoglobina, descenso en el número de plaquetas.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).
- Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y crisis que pueden ser explicadas por una secreción inapropiada de la hormona antidiurética pueden ocurrir con inhibidores de la ECA. Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte su médico lo más rápidamente posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema de declaración nacional.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cosyrel®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Cosyrel son comprimidos recubiertos, bicapa, alargados, de color beige rosado, con "10/10" grabado en una cara y "10/10" en la otra cara.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de prospecto

Cosyrel 5 / 5
Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 5 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones: Perindopril y bisoprolol. Código ATC: C09BX02

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión arterial y/o enfermedad coronaria estable como terapia de sustitución (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o de revascularización) y/o la insuficiencia cardíaca crónica estable con función sistólica ventricular izquierda reducida, en pacientes adultos controlados de manera adecuada con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis..

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueador altamente selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1, desprovisto de actividad estimulante intrínseca y sin efecto estabilizador relevante de la membrana. Presenta solo una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, en general no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por beta 2. Su selectividad beta 1 se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Perindopril

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de caliceína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos). El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Efectos farmacodinámicos

Bisoprolol

Bisoprolol no posee efectos inotrópicos negativos significativos. Bisoprolol alcanza sus efectos máximos 3-4 horas tras su administración. Bisoprolol actúa durante 24 horas debido a una semivida de 10-12 horas. Los efectos hipotensores máximos de bisoprolol se alcanzan generalmente después de 2 semanas.

En administración aguda en pacientes con cardiopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia periférica inicialmente elevada. Se ha sugerido que la disminución en la actividad de la renina plasmática es el mecanismo de acción subyacente a los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes.

Bisoprolol reduce la respuesta simpaticoadrenérgica mediante el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Esto resulta en una disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, lo cual reduce la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que es el efecto deseado en caso de angina asociada a una cardiopatía coronaria subyacente.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

Insuficiencia cardíaca: Perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Eficacia clínica y seguridad

Bisoprolol

Se incluyó a un total de 2647 pacientes en el ensayo CIBIS II. Un 83 % (n = 2202) se encontraban en la clase III NYHA y un 17 % (n = 445) en la clase IV NYHA. Los pacientes padecían de insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (fracción de eyección < 35 %, basada en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa 34 %). Se observó una disminución en la muerte repentina (3,6 % frente a 6,3 %, reducción relativa 44 %) y una reducción en el número de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12 % frente a 17,6 %, reducción relativa 36 %). Finalmente, se mostró una mejora significativa del estado funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Se observaron ingresos hospitalarios debido a bradicardia (0,53 %), hipotensión (0,23 %) y descompensación aguda (4,97 %) durante el inicio y el ajuste posológico del bisoprolol, sin embargo, no eran más frecuentes que en el grupo placebo (0 %, 0,3 % y 6,74 %). El número de ictus mortales o incapacitantes durante el periodo total de estudio fue de 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El ensayo CIBIS III investigó a 1010 pacientes ≥65 años con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada (ICC; clase II o III NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 % que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una asociación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Se observó una tendencia a una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó el bisoprolol durante el tratamiento inicial de 6 meses. No se demostró la no inferioridad del tratamiento con "bisoprolol primero" frente a "enalapril primero" en el análisis conforme al protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento ICC mostraron una tasa similar en el criterio de valoración primario compuesto de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo "bisoprolol primero" frente a 33,1 % en el grupo "enalapril primero", población conforme al protocolo). El estudio muestra que el bisoprolol también puede ser utilizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100 % de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca: Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:

- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

En los estudios comparativos, la administración inicial de 2,5 mg de perindopril arginina a pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con un placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90 % de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9 % (reducción del riesgo relativo del 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] - $p < 0,001$) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2 % en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

En un subgrupo de pacientes tratados con betabloqueantes del estudio EUROPA definido en un análisis a posteriori, la adición del perindopril a betabloqueantes (n=3789) reveló una reducción absoluta significativa del 2,2 % (reducción del riesgo relativo del 24 %, IC 95 % [9,5; 36,4]) comparado con los betabloqueantes sin perindopril (n=3745) en la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus tipo 2 con prueba de lesiones en el órgano diana. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre la evolución renal y/o cardiovascular y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo aliskiren que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés como la hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica

No hay datos disponibles con Cosyrel en niños.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril en Cosyrel no son significativamente diferentes, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril administrados solos en monoterapia.

Bisoprolol

Absorción: Bisoprolol se absorbe casi por completo (>90 %) en el tracto gastrointestinal y, debido a su pequeño efecto de primer paso hepático (aproximadamente el 10 %), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90 % tras la administración por vía oral.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente un 30 %.

Biotransformación y eliminación: Bisoprolol se elimina del cuerpo por dos vías. El 50 % se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan luego por los riñones. El otro 50 % se elimina por los riñones de forma no metabolizada. El aclaramiento total es aproximadamente de 15 L/h. La semivida plasmática de 10-12 horas proporciona un efecto de 24 horas tras una dosificación de una vez al día.

Población especial: La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función del hígado alterada o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función del hígado alterada o función renal alterada no ha sido examinada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la semivida se prolonga en comparación con los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de 64 ± 21 ng/mL con una dosis diaria de 10 mg, y la semivida es de 17 ± 5 horas.

Perindopril

Absorción: Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Distribución: El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 L/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20 %, fundamentalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Biotransformación: Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

Eliminación: Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado de equilibrio antes de 4 días.

Linealidad: Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Población especial: La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis (ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Bisoprolol

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogénesis.

En los estudios de toxicidad para la función reproductora, el bisoprolol no reveló ningún efecto sobre la fertilidad u otros resultados generales de la reproducción.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embriofetal (mayor incidencia de resorciones, peso de las crías al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

Perindopril

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogénesis. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos carcinogénicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Posología

La posología habitual es un comprimido una vez al día.

La asociación de dosis fija no es apropiada para la terapia inicial.

Para los pacientes estabilizados con bisoprolol 2,5 mg y perindopril 2,5 mg: medio comprimido de 5mg/5mg una vez al día.

Si se requiere cambiar la posología, se deberá efectuar el ajuste de dosis con los componentes individuales.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética"): En pacientes con insuficiencia renal, la dosis

recomendada de Cosyrel 5 mg/5 mg debe basarse en el aclaramiento de creatinina según se indica en el cuadro 1 a continuación:

Cuadro 1: Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis diaria recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	Un comprimido de Cosyrel 5 mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Medio comprimido de Cosyrel 5 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	No adecuado. Se recomienda un ajuste de la dosis individual con los componentes individuales

Pacientes con insuficiencia hepática (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética").

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico.

Pacientes de edad avanzada: Cosyrel debe administrarse según función renal.

Población pediátrica: Se desconocen la eficacia y seguridad de uso de Cosyrel en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Se recomienda tomar Cosyrel comprimido una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición o a cualquier otro IECA
- Insuficiencia cardíaca aguda, o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- Shock cardiogénico
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- Síndrome del nodo sinusal enfermo
- Bloqueo sinoauricular
- Bradicardia sintomática
- Hipotensión sintomática
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave
- Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud grave
- Feocromocitoma no tratado (ver "Advertencias y Precauciones de empleo").
- Acidosis metabólica.
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Fertilidad y embarazo").

- Uso concomitante de Cosyrel con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²)
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán
- Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente,
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único (Ver "Advertencias y Precauciones de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Todas las advertencias y precauciones de empleo para cada componente se aplican a Cosyrel.

Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas"). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento de manera progresiva, utilizando los componentes individuales.

Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido perindopril (ver "Reacciones Adversas"). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar progresivamente Cosyrel, utilizando los componentes individuales, y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limita a la cara y a los labios, el

problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver "Contraindicaciones").

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

La asociación concomitante con sacubitril/valsartán está contraindicada debido a un mayor riesgo de angioedema. El sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. En caso de discontinuar el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán. El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo: racecadotril) con un IECA puede también aumentar el riesgo de angioedema. Por tanto, una evaluación prudente de la relación beneficio/riesgo es necesaria antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que reciben perindopril.

Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirálimus)

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirálimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver "Reacciones Adversas").

Raza: Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por

la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

Tos: Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Litio: No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio: En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámica").

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera absolutamente necesario, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antagonistas del calcio, fármacos antiarrítmicos de clase I y antihipertensivos de acción central: En general, no se aconseja combinar bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de clase I o con antihipertensivos de acción central (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción").

Suspensión del tratamiento: Se debe evitar suspender el tratamiento con un betabloqueante de manera abrupta, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca. Se debe disminuir la posología progresivamente, utilizando los componentes individuales, idealmente durante un periodo de dos semanas, y al mismo tiempo comenzar el tratamiento de reemplazo en caso necesario.

Bradicardia: Si la frecuencia cardíaca en reposo cae por debajo de 50-55 latidos por minuto durante el tratamiento y el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis de Cosyrel debe ser ajustada a la baja utilizando los componentes individuales con una dosis apropiada de bisoprolol.

Bloqueo AV de primer grado: Los betabloqueantes deben ser administrados con prudencia a los pacientes con un bloqueo AV de primer grado debido a su efecto dromotrópico negativo.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como ocurre con otros IECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Angina de Prinzmetal: Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina en pacientes con angina de Prinzmetal. Se pueden utilizar bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 adrenérgicos en casos leves y solamente en asociación con vasodilatadores.

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal, la dosis diaria de Cosyrel debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero que, por lo general, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión arterial renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renovascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar perindopril junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, perindopril, o ambos.

Hipertensión renovascular: En pacientes que padecen de estenosis arterial renal bilateral o de estenosis arterial renal en riñón funcionalmente único tratados con IECA, el riesgo de hipotensión y de insuficiencia renal está incrementado. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Una pérdida de la función renal puede ocurrir con solo modificaciones menores de la creatinina sérica, incluso en los pacientes que padecen de estenosis arterial renal unilateral.

Trasplante renal: No se dispone de datos relativos a la administración de perindopril arginina en pacientes que se hayan sometido a un trasplante renal reciente.

Hemodiálisis: Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Como con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la intensidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia: Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos

factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias): En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma tratados con betabloqueantes, por lo que la dosis de los estimulantes beta 2 puede tener que aumentarse.

Pacientes diabéticos: Se recomienda prudencia cuando Cosyrel es utilizado en pacientes con diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucemia. Los betabloqueantes pudieran enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Ayuno estricto: Se recomienda prudencia en pacientes con ayuno estricto.

Enfermedad oclusiva arterial periférica: Los síntomas pueden verse agravados por los betabloqueantes, especialmente al inicio de la terapia.

Anestesia: En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción e intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y terminar alrededor de las 48 horas previas a la anestesia.

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Psoriasis: En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes se realizará solo tras evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Feocromocitoma: En pacientes con feocromocitoma conocido o con sospecha de feocromocitoma, el bisoprolol siempre debe ser administrado asociado con un bloqueante de los receptores alfa.

Tirotoxicosis: Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

Embarazo: A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Insuficiencia cardíaca: No existe ninguna experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con bisoprolol en pacientes con las siguientes enfermedades y trastornos:

- diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I),
- insuficiencia grave de la función renal,
- insuficiencia grave de la función hepática,
- miocardiopatía restrictiva;
- cardiopatía congénita
- enfermedad valvular orgánica con importante repercusión hemodinámica,
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

Excipientes: Niveles de sodio: Cosyrel contiene menos de 1 mmol de sodio por comprimido.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han observado interacciones entre bisoprolol y perindopril en un estudio de interacción efectuado en voluntarios sanos. Solo se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas con otros productos con respecto a los principios activos individuales.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia: Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones")

Aliskiren: El tratamiento concomitante con Cosyrel y aliskiren en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal está contraindicado debido al riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tratamientos por circulación extracorpórea: Los tratamientos por circulación extracorpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con el sulfato de dextrano, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides. Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de

otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado porque la inhibición concomitante de la neprilisina y de la enzima de conversión de la angiotensina puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de la administración de la última dosis de perindopril. El tratamiento por perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán.

Uso concomitante no recomendado

Relacionado con bisoprolol:

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca mediante la disminución del tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente antes de ajustar a la baja el tratamiento betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Fármacos antiarrítmicos de clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos en el tiempo de conducción aurículoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y, en menor medida, de tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción aurículoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo aurículoventricular.

Relacionado con perindopril:

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Los resultados de ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con acción sobre el SRAA.

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal

aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida...), (sales de potasio): Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver Advertencias y precauciones de empleo"). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio, así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver Advertencias y precauciones de empleo").

Uso concomitante que requiere precaución especial

Relacionado con bisoprolol y perindopril:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

La administración concomitante de bisoprolol con insulina y fármacos antidiabéticos orales puede aumentar el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día: a administración de Cosyrel de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo de bisoprolol y perindopril.

Además, el uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo

renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante con fármacos antihipertensivos, vasodilatadores (como nitroglicerina, otros nitratos u otros vasodilatadores) o con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiacinas) puede potenciar los efectos hipotensores de perindopril y bisoprolol.

Antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepressivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial.

El uso concomitante de bisoprolol con anestésicos puede resultar en una reducción de la taquicardia refleja y en un aumento del riesgo de hipotensión.

Simpaticomiméticos: Beta-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos que activan tanto los receptores beta como alfa adrenérgicos (ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores alfa adrenérgicos de estos fármacos, produciendo un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que estas interacciones son más probables con betabloqueantes no selectivos.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Relacionado con bisoprolol

Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina como felodipino y amlodipina: El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): El uso concomitante puede sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Relacionado con perindopril:

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA.

En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II a IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Racecadotril: IECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).

Inhibidores de mTOR (p. ej. sirólimus, everólimus, temsirólimus): Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución

Relacionado con bisoprolol:

Mefloquina: Riesgo aumentado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO B): Aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Relacionado con perindopril:

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina): Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Basado en los datos existentes sobre los componentes individuales, Cosyrel no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Bisoprolol: Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido (reducción de la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro). Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible el uso de bloqueantes de los receptores selectivos beta 1. Bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, hay que monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se deberá considerar un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado.

Generalmente, son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los primeros 3 días.

Perindopril:

Se desaconseja el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia

renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ÉCA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ÉCA (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

Lactancia: Cosyrel no está recomendado durante la lactancia.

No se sabe si bisoprolol es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol. Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

Fertilidad: No existen datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de Cosyrel.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cosyrel no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento, y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol. Por ello la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes del bisoprolol incluyen cefalea, mareos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, extremidades frías, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, astenia y fatiga. Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son cefalea, mareos, vértigo, parestesia, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disgeusia, dispepsia, erupción, prurito, calambres musculares y astenia.

Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con bisoprolol o perindopril administrados por separado se indican categorizadas bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA y dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Rara	Muy rara
	Eosinofilia	-	Poco frecuente*
	Agranulocitosis	-	Muy rara
	Pancitopenia	-	Muy rara
	Leucopenia	-	Muy rara
	Neutropenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	-	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	-	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoglucemia	-	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia que revierte con la suspensión del tratamiento	-	Poco frecuente*
	Hiponatremia	-	Poco frecuente*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Alteraciones del estado de ánimo	-	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	-
	Pesadillas, alucinaciones	Rara	-
	Confusión	-	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Cefalea**	Frecuente	Frecuente
	Mareos**	Frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	Frecuente
	Disgeusia	-	Frecuente
	Parestesia	-	Frecuente
	Somnolencia	-	Poco frecuente*
	Síncope	Rara	Poco frecuente*
Trastornos del sistema nervioso	Alteraciones visuales	-	Frecuente
	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)	Rara	-
	Conjuntivitis	Muy rara	-
Trastornos oculares	Acúfenos	-	Frecuente
	Trastornos de la audición	Rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA laberinto	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Poco frecuente*
	Taquicardia	-	Poco frecuente*
	Bradicardia	Muy frecuente	-
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Frecuente	-
	Alteraciones de la conducción AV	Poco frecuente	-
	Arritmia	-	Muy rara
	Angina de pecho	-	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión	Frecuente	Frecuente
	Sensación de frío o entumecimiento de las extremidades	Frecuente	-
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	-
	Vasculitis	-	Poco frecuente*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-	Frecuente
	Disnea	-	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente
	Boca seca	-	Poco frecuente
	Pancreatitis	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	-	Frecuente
	Prurito	-	Frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe	-	Poco frecuente
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Poco frecuente*
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Rara*
	Penfigoide	-	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad (picazón, rubefacción, erupción)	Rara	-
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Alopecia	Muy rara	-
	Los betabloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir erupción similar a la psoriasis	Muy rara	-
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuente
Debilidad muscular		Poco frecuente	-
Artralgia		-	Poco frecuente*
Mialgia		-	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	-	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
	Impotencia	Rara	-
Trastornos generales y alteraciones en el	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	-
	Dolor torácico	-	Poco

Clasificación de órganos del sistema MedDRA lugar de administración	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
			frecuente*
	Malestar general	-	Poco frecuente*
	Edema periférico	-	Poco frecuente*
	Fiebre	-	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Rara
	Bilirrubina elevada en sangre	-	Rara
	Aumento de los triglicéridos	Rara	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Disminución de la hemoglobina y el hematocrito	-	Muy rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	-	Poco frecuente*

*Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea

**Estos síntomas se dan especialmente en el inicio de la terapia. Por lo general son leves y a menudo desaparecen en 1 o 2 semanas.

Se han notificado casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH) con otros IECA. SIADH puede ser considerado como una complicación muy rara, aunque posible de un tratamiento por IECA, incluso el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosificación con Cosyrel en seres humanos.

Bisoprolol

Síntomas: En general, los signos más frecuentes previstos con la sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, pocos casos de sobredosificación (máximo: 200 mg) han sido señalados con bisoprolol en pacientes que padecen de hipertensión y/o cardiopatía coronaria, en los cuales se observó bradicardia y/o hipotensión; todos los pacientes se recuperaron. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol, y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un ajuste al alza progresivo de acuerdo con la pauta posológica en Posología y modo de Administración.

Tratamiento: Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol y administrar un tratamiento de soporte y sintomático. Los datos limitados sugieren que el bisoprolol es apenas dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y las recomendaciones para otros betabloqueantes, deben considerarse las siguientes medidas generales cuando esté clínicamente justificado.

Bradycardia: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, podrá administrarse con precaución isoprenalina u otro fármaco con propiedades cronotrópicas positivas. En algunos casos, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente supervisados y tratados con isoprenalina en infusión o insertando un marcapasos cardíaco transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar por vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar un tratamiento broncodilatador como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: Administrar glucosa intravenosa.

Perindopril

Síntomas: Se dispone de datos limitados sobre la sobredosificación humana. Los síntomas asociados con la sobredosificación de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Tratamiento: El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (Ver

"Advertencias y Precauciones de empleo"). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 o 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia
Representante e importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castaños 3222 - CABA
Tel: 0800-777-7378437
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.
www.servier.com.ar
Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

27

Proyecto de prospecto

Cosyrel 5 / 10

Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones: Perindopril y bisoprolol. Código ATC: C09BX02

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión arterial y/o enfermedad coronaria estable como terapia de sustitución (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o de revascularización), en pacientes adultos controlados de manera adecuada con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueador altamente selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1, desprovisto de actividad estimulante intrínseca y sin efecto estabilizador relevante de la membrana. Presenta solo una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, en general no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por beta 2. Su selectividad beta 1 se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Perindopril

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradiginina en su heptapéptido inactivo.

La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiginina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calcireína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos).

El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Efectos farmacodinámicos

Bisoprolol

Bisoprolol no posee efectos inotrópicos negativos significativos.

Bisoprolol alcanza sus efectos máximos 3-4 horas tras su administración. Bisoprolol actúa durante 24 horas debido a una semivida de 10-12 horas.

Los efectos hipotensores máximos de bisoprolol se alcanzan generalmente después de 2 semanas.

En administración aguda en pacientes con cardiopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia periférica inicialmente elevada. Se ha sugerido que la disminución en la actividad de la renina plasmática es el mecanismo de acción subyacente a los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes.

Bisoprolol reduce la respuesta simpaticoadrenérgica mediante el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Esto resulta en una disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, lo cual reduce la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que es el efecto deseado en caso de angina asociada a una cardiopatía coronaria subyacente.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

Eficacia clínica y seguridad

Bisoprolol

Se incluyó a un total de 2647 pacientes en el ensayo CIBIS II. Un 83 % (n = 2202) se encontraban en la clase III NYHA y un 17 % (n = 445) en la clase IV NYHA. Los pacientes padecían de insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (fracción de eyección < 35 %, basada en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa 34 %). Se observó una disminución en la muerte repentina (3,6 % frente a 6,3 %, reducción relativa 44 %) y una reducción en el número de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12 % frente a 17,6 %, reducción relativa 36 %). Finalmente, se mostró una mejora significativa del estado funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Se observaron ingresos hospitalarios debido a bradicardia (0,53 %), hipotensión (0,23 %) y descompensación aguda (4,97 %) durante el inicio y el ajuste posológico del bisoprolol, sin embargo no eran más frecuentes que en el grupo placebo (0 %, 0,3 % y 6,74 %). El número de ictus mortales o incapacitantes durante el periodo total de estudio fue de 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El ensayo CIBIS III investigó a 1010 pacientes ≥ 65 años con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada (ICC; clase II o III NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35 % que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina.

Los pacientes fueron tratados con una asociación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Se observó una tendencia a una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó el bisoprolol durante el tratamiento inicial de 6 meses. No se demostró la no inferioridad del tratamiento con "bisoprolol primero" frente a "enalapril primero" en el análisis conforme al protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento ICC mostraron una tasa similar en el criterio de valoración primario compuesto de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo "bisoprolol primero" frente a 33,1 % en el grupo "enalapril primero", población conforme al protocolo). El estudio muestra que el bisoprolol también puede ser utilizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100 % de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90 % de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9 % (reducción del riesgo relativo del 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] - p<0,001) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2 % en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] - p<0,001).

En un subgrupo de pacientes tratados con betabloqueantes del estudio EUROPA definido en un análisis a posteriori, la adición del perindopril a betabloqueantes (n=3789) reveló una reducción absoluta significativa del 2,2 % (reducción del riesgo relativo del 24 %, IC 95 % [9,5; 36,4]) comparado con los betabloqueantes sin perindopril (n=3745) en la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus tipo 2 con prueba de lesiones en el órgano diana. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre la evolución renal y/o cardiovascular y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo aliskiren que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés como la hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica: No hay datos disponibles con Cosyrel en niños.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril en Cosyrel no son significativamente diferentes, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril administrados solos en monoterapia.

Bisoprolol

Absorción: Bisoprolol se absorbe casi por completo (>90 %) en el tracto gastrointestinal y, debido a su pequeño efecto de primer paso hepático (aproximadamente el 10 %), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90 % tras la administración por vía oral.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente un 30 %.

Biotransformación y eliminación: Bisoprolol se elimina del cuerpo por dos vías. El 50 % se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan luego por los riñones. El otro 50 % se elimina por los riñones de forma no metabolizada. El aclaramiento total es aproximadamente de 15 L/h. La semivida plasmática de 10-12 horas proporciona un efecto de 24 horas tras una dosificación de una vez al día.

Población especial: La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función del hígado alterada o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función del hígado alterada o función renal alterada no ha sido examinada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia

cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la semivida se prolonga en comparación con los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de 64 ± 21 ng/mL con una dosis diaria de 10 mg, y la semivida es de 17 ± 5 horas.

Perindopril

Absorción: Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Distribución: El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 L/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20 %, fundamentalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Biotransformación: Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

Eliminación: Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado de equilibrio antes de 4 días.

Linealidad: Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Población especial: La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis (ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Bisoprolol

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogénesis.

En los estudios de toxicidad para la función reproductora, el bisoprolol no reveló ningún efecto sobre la fertilidad u otros resultados generales de la reproducción. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embriofetal (mayor incidencia de resorciones, peso de las crías al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

Perindopril

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos carcinogénicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Posología

La posología habitual es un comprimido una vez al día.

Los pacientes deben controlarse con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis durante al menos 4 semanas. La asociación fija no está adaptada para el tratamiento inicial.

Para los pacientes estabilizados con bisoprolol 2,5 mg y perindopril 5 mg: medio comprimido de 5mg/10mg una vez al día.

Si se requiere cambiar la posología, se deberá efectuar el ajuste de dosis con los componentes individuales.

Población especial:

Pacientes con insuficiencia renal (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética"): En caso de insuficiencia renal, la dosis recomendada de Cosyrel 5 mg/10 mg debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina según se indica en el Cuadro 1, a continuación:

Cuadro 1: Ajuste posológico en caso de insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria recomendada
Cl _{CR} ≥ 60	1/2 comprimido de Cosyrel 5 mg/10 mg
Cl _{CR} < 60	No es adecuado. Se recomienda el ajuste posológico de cada componente

Pacientes con insuficiencia hepática (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética"): Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico.

Pacientes de edad avanzada: Cosyrel debe administrarse según función renal.

Población pediátrica: Se desconocen la eficacia y seguridad de uso de Cosyrel en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Se recomienda tomar Cosyrel comprimido una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición o a cualquier otro IECA
 - Insuficiencia cardíaca aguda, o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
 - Shock cardiogénico
 - Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
 - Síndrome del nodo sinusal enfermo
 - Bloqueo sinoauricular
 - Bradicardia sintomática
 - Hipotensión sintomática
 - Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave
 - Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud grave
 - Feocromocitoma no tratado (ver "Advertencias y Precauciones de empleo")
 - Acidosis metabólica
 - Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA
 - Angioedema hereditario o idiopático
 - Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Fertilidad y embarazo")
 - Uso concomitante de Cosyrel con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²)
 - Utilización concomitante de sacubitril/valsartán
 - Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente,
 - Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único,
- (ver "Advertencias y Precauciones de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Todas las advertencias y precauciones de empleo para cada componente se aplican a Cosyrel.

Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas"). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento.

Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento de manera progresiva, utilizando los componentes individuales.

Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido perindopril (ver "Reacciones Adversas"). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar progresivamente Cosyrel, utilizando los componentes individuales, y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas.

Cuando la tumefacción se limita a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver "Contraindicaciones").

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

La asociación concomitante con sacubitril/valsartán está contraindicada debido a un mayor riesgo de angioedema. El sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. En caso de discontinuación de tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán. El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo: racecadotril) con un IECA puede también aumentar el riesgo de angioedema. Por tanto, una evaluación prudente de la relación beneficio/riesgo es necesaria antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que reciben perindopril.

Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (p.ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus)

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver "Reacciones Adversas").

• **Raza:** Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa. :

Tos: Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de

riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Litio: No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio: En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámica").

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera absolutamente necesario, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antagonistas del calcio, fármacos antiarrítmicos de clase I y antihipertensivos de acción central: En general, no se aconseja combinar bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de clase I o con antihipertensivos de acción central (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Suspensión del tratamiento: Se debe evitar suspender el tratamiento con un betabloqueante de manera abrupta, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca. Se debe disminuir la posología progresivamente, utilizando

los componentes individuales, idealmente durante un periodo de dos semanas, y al mismo tiempo comenzar el tratamiento de reemplazo en caso necesario.

Bradicardia: Si la frecuencia cardíaca en reposo cae por debajo de 50-55 latidos por minuto durante el tratamiento y el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis de Cosyrel debe ser ajustada a la baja utilizando los componentes individuales con una dosis apropiada de bisoprolol.

Bloqueo AV de primer grado: Los betabloqueantes deben ser administrados con prudencia a los pacientes con un bloqueo AV de primer grado debido a su efecto dromotrópico negativo.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como ocurre con otros IECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Angina de Prinzmetal: Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina en pacientes con angina de Prinzmetal. Se pueden utilizar bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 adrenérgicos en casos leves y solamente en asociación con vasodilatadores.

Insuficiencia renal: Cosyrel puede ser administrado en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min. Cosyrel es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min. Cosyrel no es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver "Reacciones Adversas"). La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar perindopril junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, perindopril, o ambos.

Hipertensión renovascular: En pacientes que padecen de estenosis arterial renal bilateral o de estenosis arterial renal en riñón funcionalmente único tratados con IECA, el riesgo de hipotensión y de insuficiencia renal está incrementado. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Una pérdida de la función renal puede ocurrir con solo modificaciones menores de la creatinina sérica, incluso en los pacientes que padecen de estenosis arterial renal unilateral.

Trasplante renal: No se dispone de datos relativos a la administración de perindopril arginina en pacientes que se hayan sometido a un trasplante renal reciente.

Hemodiálisis: Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Como con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la intensidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia: Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias): En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma

tratados con betabloqueantes, por lo que la dosis de los estimulantes beta 2 puede tener que aumentarse.

Pacientes diabéticos: Se recomienda prudencia cuando Cosyrel es utilizado en pacientes con diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucemia. Los betabloqueantes pudieran enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Ayuno estricto: Se recomienda prudencia en pacientes con ayuno estricto.

Enfermedad oclusiva arterial periférica: Los síntomas pueden verse agravados por los betabloqueantes, especialmente al inicio de la terapia.

Anestesia: En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción e intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y terminar alrededor de las 48 horas previas a la anestesia.

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Psoriasis: En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes se realizará solo tras evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Feocromocitoma: En pacientes con feocromocitoma conocido o con sospecha de feocromocitoma, el bisoprolol siempre debe ser administrado asociado con un bloqueante de los receptores alfa.

Tirotoxicosis: Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes que padecen de hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los tratamientos antihipertensivos actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. De hecho, el uso de este medicamento no está recomendado en estos pacientes.

Embarazo: A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se

considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver "Contraindicaciones" "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Insuficiencia cardíaca:

No existe ninguna experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con bisoprolol en pacientes con las siguientes enfermedades y trastornos:

- diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I),
- insuficiencia grave de la función renal,
- insuficiencia grave de la función hepática,
- miocardiopatía restrictiva,
- cardiopatía congénita
- enfermedad valvular orgánica con importante repercusión hemodinámica,
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

Excipientes: Cosyrel contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han observado interacciones entre bisoprolol y perindopril en un estudio de interacción efectuado en voluntarios sanos. Solo se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas con otros productos con respecto a los principios activos individuales.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINES, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones")

Aliskiren: El tratamiento concomitante con Cosyrel y aliskiren en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal está contraindicado debido al riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tratamientos por circulación extracorpórea: Los tratamientos por circulación extracorpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con el sulfato de dextrano, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides. Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado porque la inhibición concomitante de la neprilisina y de la enzima de conversión de la angiotensina puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de

la administración de la última dosis de perindopril. El tratamiento por perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán.

Uso concomitante no recomendado

Relacionado con bisoprolol:

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca mediante la disminución del tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente antes de ajustar a la baja el tratamiento betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Fármacos antiarrítmicos de clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos en el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y, en menor medida, de tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Datos procedentes de ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con acción sobre el SRAA.

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida...), (sales de) potasio: Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver Advertencias y precauciones de empleo"). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver Advertencias y precauciones de empleo").

Uso concomitante que requiere precaución especial

Relacionado con bisoprolol y perindopril

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal:

La administración concomitante de bisoprolol con insulina y fármacos antidiabéticos orales puede aumentar el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día: La administración de Cosyrel de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo de bisoprolol y perindopril.

Además, el uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante con fármacos antihipertensivos, vasodilatadores (como nitroglicerina, otros nitratos u otros vasodilatadores) o con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiacinas) puede potenciar los efectos hipotensores de perindopril y bisoprolol.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial.

El uso concomitante de bisoprolol con anestésicos puede resultar en una reducción de la taquicardia refleja y en un aumento del riesgo de hipotensión.

Simpaticomiméticos: Beta-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos que activan tanto los receptores beta como alfa adrenérgicos (ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores alfa adrenérgicos de estos fármacos, produciendo un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que estas interacciones son más probables con betabloqueantes no selectivos.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Relacionado con bisoprolol

Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina como felodipino y amlodipina: El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): El uso concomitante puede sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II a IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Racécadotril: IECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racécadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).

Inhibidores de mTOR (p. ej. sirólimus, éverólimus, temsirólimus): Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución

Relacionado con bisoprolol

Mefloquina: Riesgo aumentado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO B): Aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Relacionado con perindopril

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina): Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con

oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Basado en los datos existentes sobre los componentes individuales, Cosyrel no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Bisoprolol

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido (reducción de la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro). Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible el uso de bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, hay que monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se deberá considerar un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente, son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los primeros 3 días.

Perindopril

Se desaconseja el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

Lactancia: Cosyrel no está recomendado durante la lactancia.

No se sabe si bisoprolol es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol. Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

Fertilidad: No existen datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de Cosyrel.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cosyrel no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento, y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol. Por ello la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas más frecuentes del bisoprolol incluyen cefalea, mareos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, extremidades frías, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, astenia y fatiga.

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son cefalea, mareos, vértigo, parestesia, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disgeusia, dispepsia, erupción, prurito, calambres musculares y astenia.

Listado tabulado de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con bisoprolol o perindopril administrados por separado se indican categorizadas bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA y dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Rara	Muy rara
	Eosinofilia	-	Poco frecuente*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	-	Muy rara
	Pancitopenia	-	Muy rara
	Leucopenia	-	Muy rara
	Neutropenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	-	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
	6PDH		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	-	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia que revierte con la suspensión del tratamiento	-	Poco frecuente*
	Hiponatremia	-	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	-	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	
	Pesadillas, alucinaciones	Rara	
	Confusión	-	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea**	Frecuente	Frecuente
	Mareos**	Frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	Frecuente
	Disgeusia	-	Frecuente
	Parestesia	-	Frecuente
	Somnolencia	-	Poco frecuente*
	Síncope	Rara	Poco frecuente*
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	-	Frecuente
	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)	Rara	-
	Conjuntivitis	Muy rara	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	-	Frecuente
	Trastornos de la audición	Rara	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Poco frecuente*
	Taquicardia	-	Poco frecuente*
	Bradicardia	Muy frecuente	-
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Frecuente	-
	Alteraciones de la conducción AV	Poco frecuente	-
	Arritmia	-	Muy rara
	Angina de pecho	-	Muy rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión	Frecuente	Frecuente
	Sensación de frío o entumecimiento de las extremidades	Frecuente	-
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	-
	Vasculitis	-	Poco frecuente*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-	Frecuente
	Disnea	-	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente
	Boca seca	-	Poco frecuente
	Pancreatitis	-	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	-	Frecuente
	Prurito	-	Frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe	-	Poco frecuente
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Poco frecuente*
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Rara*
	Penfigoide	-	Poco frecuente*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad (picazón, rubefacción, erupción)	Rara	
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Alopecia	Muy rara	
	Los betabloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir erupción similar a la psoriasis	Muy rara	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuente	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente	
	Artralgia	-	Poco frecuente*
	Mialgia	-	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	-	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
	Impotencia	Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	
	Dolor torácico	-	Poco frecuente*
	Malestar general	-	Poco frecuente*
	Edema periférico		Poco frecuente*
	Fiebre	-	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Urea elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Rara
	Bilirrubina elevada en sangre	-	Rara
	Aumento de los triglicéridos	Rara	
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Disminución de la hemoglobina y el hematocrito (ver sección 4.4)	-	Muy rara
Lesiones	Caída	-	Poco

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			frecuente*

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

***Estos síntomas se dan especialmente en el inicio de la terapia. Por lo general son leves y a menudo desaparecen en 1 o 2 semanas.*

Se han notificado casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH) con otros IECA. SIADH puede ser considerado como una complicación muy rara, aunque posible de un tratamiento por IECA, incluso el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosificación con Cosyrel en seres humanos.

Bisoprolol

Síntomas: En general, los signos más frecuentes previstos con la sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, pocos casos de sobredosificación (máximo: 200 mg) han sido señalados con bisoprolol en pacientes que padecen de hipertensión y/o cardiopatía coronaria, en los cuales se observó bradicardia y/o hipotensión; todos los pacientes se recuperaron. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol, y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un ajuste al alza progresivo de acuerdo con la pauta posológica en Posología y modo de Administración.

Tratamiento: Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol y administrar un tratamiento de soporte y sintomático. Los datos limitados sugieren que el bisoprolol es apenas dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y las recomendaciones para otros betabloqueantes, deben considerarse las siguientes medidas generales cuando esté clínicamente justificado.

Bradicardia: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, podrá administrarse con precaución isoprenalina u otro fármaco con propiedades

cronotrópicas positivas. En algunos casos, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente supervisados y tratados con isoprenalina en infusión o insertando un marcapasos cardíaco transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar por vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar un tratamiento broncodilatador como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: Administrar glucosa intravenosa.

Perindopril

Síntomas: Se dispone de datos limitados sobre la sobredosificación humana. Los síntomas asociados con la sobredosificación de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Tratamiento: El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (Ver "Advertencias y Precauciones de empleo"). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.
www.servier.com.ar
Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

27

Proyecto de prospecto

Cosyrel 10 / 5
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 5 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones: Perindopril y bisoprolol. Código ATC: C09BX02

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Cosyrel está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y/o enfermedad coronaria estable como terapia de sustitución (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o de revascularización), y/o insuficiencia cardíaca crónica estable con reducción de la función ventricular sistólica izquierda en pacientes adultos controlados de manera adecuada con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueador altamente selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1, desprovisto de actividad estimulante intrínseca y sin efecto estabilizador relevante de la membrana. Presenta solo una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, en general no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por beta 2. Su selectividad beta 1 se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Perindopril

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradiginina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiginina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej., tos). El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Efectos farmacodinámicos

Bisoprolol

Bisoprolol no posee efectos inotrópicos negativos significativos. Bisoprolol alcanza sus efectos máximos 3-4 horas tras su administración. Bisoprolol actúa durante 24 horas debido a una semivida de 10-12 horas. Los efectos hipotensores máximos de bisoprolol se alcanzan generalmente después de 2 semanas.

En administración aguda en pacientes con cardiopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia periférica inicialmente elevada. Se ha sugerido que la disminución en la actividad de la renina plasmática es el mecanismo de acción subyacente a los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes.

Bisoprolol reduce la respuesta simpaticoadrenérgica mediante el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Esto resulta en una disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, lo cual reduce la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que es el efecto deseado en caso de angina asociada a una cardiopatía coronaria subyacente.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

Insuficiencia cardíaca: Perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Eficacia clínica y seguridad

Bisoprolol

Se incluyó a un total de 2647 pacientes en el ensayo CIBIS II. Un 83 % (n = 2202) se encontraban en la clase III NYHA y un 17 % (n = 445) en la clase IV NYHA. Los pacientes padecían de insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (fracción de eyección < 35 %, basada en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa 34 %). Se observó una disminución en la muerte repentina (3,6 % frente a 6,3 %, reducción relativa 44 %) y una reducción en el número de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12 % frente a 17,6 %, reducción relativa 36 %). Finalmente, se mostró una mejora significativa del estado funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Se observaron ingresos hospitalarios debido a bradicardia (0,53 %), hipotensión (0,23 %) y descompensación aguda (4,97 %) durante el inicio y el ajuste posológico del bisoprolol, sin embargo no eran más frecuentes que en el grupo placebo (0 %, 0,3 % y 6,74 %). El número de ictus mortales o incapacitantes durante el periodo total de estudio fue de 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El ensayo CIBIS III investigó a 1010 pacientes ≥65 años con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada (ICC; clase II o III NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 % que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una asociación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Se observó una tendencia a una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó el bisoprolol durante el tratamiento inicial de 6 meses. No se demostró la no inferioridad del tratamiento con "bisoprolol primero" frente a "enalapril primero" en el análisis conforme al protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento ICC mostraron una tasa similar en el criterio de valoración primario compuesto de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo "bisoprolol primero" frente a 33,1 % en el grupo "enalapril primero", población conforme al protocolo). El estudio muestra que el bisoprolol también puede ser utilizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación. El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100 % de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Insuficiencia cardíaca: Los estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado lo siguiente:

- descenso de las presiones de llenado de ambos ventrículos,
- disminución de las resistencias vasculares periféricas totales,
- aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco.

En los estudios comparativos, la administración inicial de 2,5 mg de perindopril arginina a pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada no comportó ningún descenso significativo de la presión arterial, en comparación con un placebo.

Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA es un ensayo clínico, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90 % de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9 % (reducción del riesgo relativo del 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] - $p < 0,001$) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2 % en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

En un subgrupo de pacientes tratados con betabloqueantes del estudio EUROPA definido en un análisis a posteriori, la adición del perindopril a betabloqueantes (n=3789) reveló una reducción absoluta significativa del 2,2 % (reducción del

riesgo relativo del 24 %, IC 95 % [9,5; 36,4]) comparado con los betabloqueantes sin perindopril (n=3745) en la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus tipo 2 con prueba de lesiones en el órgano diana. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre la evolución renal y/o cardiovascular y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo aliskiren que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés como la hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica: No hay datos disponibles con Cosyrel en niños.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril en Cosyrel no son significativamente diferentes, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril administrados solos en monoterapia.

Bisoprolol

Absorción: Bisoprolol se absorbe casi por completo (>90 %) en el tracto gastrointestinal y, debido a su pequeño efecto de primer paso hepático (aproximadamente el 10 %), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90 % tras la administración por vía oral.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente un 30 %.

Biotransformación y eliminación: Bisoprolol se elimina del cuerpo por dos vías. El 50 % se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan luego por los riñones. El otro 50 % se elimina por los riñones de forma no metabolizada. El aclaramiento total es aproximadamente de 15 L/h. La semivida plasmática de 10-12 horas proporciona un efecto de 24 horas tras una dosificación de una vez al día.

Población especial: La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función del hígado alterada o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función del hígado alterada o función renal alterada no ha sido examinada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la semivida se prolonga en comparación con los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de 64 ± 21 ng/mL con una dosis diaria de 10 mg, y la semivida es de 17 ± 5 horas.

Perindopril

Absorción: Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Distribución: El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 L/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20 %, fundamentalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Biotransformación: Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

Eliminación: Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado de equilibrio antes de 4 días.

Linealidad: Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Población especial: La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis (ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Bisoprolol

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenia.

En los estudios de toxicidad para la función reproductora, el bisoprolol no reveló ningún efecto sobre la fertilidad u otros resultados generales de la reproducción.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embriofetal (mayor incidencia de resorciones, peso de las crías al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

Perindopril

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogenia. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos carcinogénicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La posología habitual es un comprimido una vez al día.

Los pacientes deben controlarse con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis durante al menos 4 semanas.

La asociación fija no está adaptada para el tratamiento inicial.

Si se requiere cambiar la posología, se deberá efectuar el ajuste de dosis con los componentes individuales.

Población especial: *Pacientes con insuficiencia renal (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética").*

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis recomendada de COSIMPREL 10 mg/5 mg debe basarse en el aclaramiento de creatinina según se indica en el cuadro 1 a continuación:

Cuadro 1: Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis diaria recomendada
Cl _{CR} ≥ 60	Un comprimido de Cosyrel 10 mg/5 mg
Cl _{CR} < 60	No adecuado. Se recomienda un ajuste de la dosis individual con los componentes individuales

Pacientes con insuficiencia hepática (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética").

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico.

Población pediátrica: Se desconocen la eficacia y seguridad de uso de Cosyrel en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Se recomienda tomar Cosyrel comprimido una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición o a cualquier otro IECA
- Insuficiencia cardíaca aguda, o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- Shock cardiogénico
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- Síndrome del nodo sinusal enfermo
- Bloqueo sinoauricular
- Bradicardia sintomática
- Hipotensión sintomática
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave
- Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud grave
- Feocromocitoma no tratado (ver "Advertencias y Precauciones de empleo").
- Acidosis metabólica.
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Fertilidad y embarazo").

- Uso concomitante de Cosyrel con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²) (ver "Advertencias y Precauciones de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán.
- Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente,
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único.

Excipientes:

Niveles de sodio: Cosyrel contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Todas las advertencias y precauciones de empleo para cada componente se aplican a Cosyrel.

Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas"). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento de manera progresiva, utilizando los componentes individuales.

Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido perindopril (ver "Reacciones Adversas"). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar progresivamente Cosyrel, utilizando los componentes individuales, y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limita a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver "Contraindicaciones").

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

La asociación concomitante con sacubitril/valsartán está contraindicada debido a un mayor riesgo de angioedema. El sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. En caso de discontinuación de tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán. El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo: racecadotril) con un IECA puede también aumentar el riesgo de angioedema. Por tanto, una evaluación prudente de la relación beneficio/riesgo es necesaria antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que reciben perindopril.

Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (p.ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus)

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver "Reacciones Adversas").

Raza: Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

Tos: Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Litio: No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio: En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámica").

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera absolutamente necesario, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antagonistas del calcio, fármacos antiarrítmicos de clase I y antihipertensivos de acción central: En general, no se aconseja combinar bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de clase I o con antihipertensivos de acción central (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Suspensión del tratamiento: Se debe evitar suspender el tratamiento con un betabloqueante de manera abrupta, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca. Se debe disminuir la posología progresivamente, utilizando los componentes individuales, idealmente durante un periodo de dos semanas, y al mismo tiempo comenzar el tratamiento de reemplazo en caso necesario.

Bradicardia: Si la frecuencia cardíaca en reposo cae por debajo de 50-55 latidos por minuto durante el tratamiento y el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis de Cosyrel debe ser ajustada a la baja utilizando los componentes individuales con una dosis apropiada de bisoprolol.

Bloqueo AV de primer grado: Los betabloqueantes deben ser administrados con prudencia a los pacientes con un bloqueo AV de primer grado debido a su efecto dromotrópico negativo.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como ocurre con otros IECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Angina de Prinzmetal: Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina en pacientes con angina de Prinzmetal. Se pueden utilizar bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 adrenérgicos en casos leves y solamente en asociación con vasodilatadores.

Insuficiencia renal: Cosyrel puede ser administrado en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min. Cosyrel es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min. Cosyrel no es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver "Reacciones Adversas"). La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar perindopril junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, perindopril, o ambos.

Hipertensión renovascular: En pacientes que padecen de estenosis arterial renal bilateral o de estenosis arterial renal en riñón funcionalmente único tratados con IECA, el riesgo de hipotensión y de insuficiencia renal está incrementado. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Una pérdida de la función renal puede ocurrir con solo modificaciones menores de la creatinina sérica, incluso en los pacientes que padecen de estenosis arterial renal unilateral.

Trasplante renal: No se dispone de datos relativos a la administración de perindopril arginina en pacientes que se hayan sometido a un trasplante renal reciente.

Hemodiálisis: Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Como con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la intensidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia: Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y

anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias): En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma tratados con betabloqueantes, por lo que la dosis de los estimulantes beta 2 puede tener que aumentarse.

Pacientes diabéticos: Se recomienda prudencia cuando Cosyrel es utilizado en pacientes con diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucemia. Los betabloqueantes pudieran enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Ayuno estricto: Se recomienda prudencia en pacientes con ayuno estricto.

Enfermedad oclusiva arterial periférica: Los síntomas pueden verse agravados por los betabloqueantes, especialmente al inicio de la terapia.

Anestesia: En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción e intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesiista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y terminar alrededor de las 48 horas previas a la anestesia.

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Psoriasis: En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes se realizará solo tras evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Feocromocitoma: En pacientes con feocromocitoma conocido o con sospecha de feocromocitoma, el bisoprolol siempre debe ser administrado asociado con un bloqueante de los receptores alfa.

Tirotoxicosis: Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes que padecen de hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los tratamientos antihipertensivos actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. De hecho, el uso de este medicamento no está recomendado en estos pacientes.

Embarazo: A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver "Contraindicaciones" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Insuficiencia cardíaca: No existe ninguna experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con bisoprolol en pacientes con las siguientes enfermedades y trastornos:

- diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I),
- insuficiencia grave de la función renal,
- insuficiencia grave de la función hepática,
- miocardiopatía restrictiva,
- cardiopatía congénita
- enfermedad valvular orgánica con importante repercusión hemodinámica,
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han observado interacciones entre bisoprolol y perindopril en un estudio de interacción efectuado en voluntarios sanos. Solo se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas con otros productos con respecto a los principios activos individuales.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia: Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones").

Aliskiren: El tratamiento concomitante con Cosyrel y aliskiren en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal está contraindicado debido al riesgo de

hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tratamientos por circulación extracorpórea: Los tratamientos por circulación extracorpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con el sulfato de dextrano, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides. Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado porque la inhibición concomitante de la neprilisina y de la enzima de conversión de la angiotensina puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de la administración de la última dosis de perindopril. El tratamiento por perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán.

Uso concomitante no recomendado

Relacionado con bisoprolol:

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca mediante la disminución del tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente antes de ajustar a la baja el tratamiento betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Fármacos antiarrítmicos de clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos en el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y, en menor medida, de tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Datos procedentes de ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas

tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con acción sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida...), (sales de potasio: Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados. No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver a continuación.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver Advertencias y precauciones de empleo”).

Uso concomitante que requiere precaución especial

Relacionado con bisoprolol y perindopril

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

La administración concomitante de bisoprolol con insulina y fármacos antidiabéticos orales puede aumentar el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis \geq 3 g/día: La administración de Cosyrel de forma simultánea con antiinflamatorios no

esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo de bisoprolol y perindopril.

Además, el uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante con fármacos antihipertensivos, vasodilatadores (como nitroglicerina, otros nitratos u otros vasodilatadores) o con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiacinas) puede potenciar los efectos hipotensores de perindopril y bisoprolol.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial.

El uso concomitante de bisoprolol con anestésicos puede resultar en una reducción de la taquicardia refleja y en un aumento del riesgo de hipotensión.

Simpaticomiméticos: Beta-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos que activan tanto los receptores beta como alfa adrenérgicos (ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores alfa adrenérgicos de estos fármacos, produciendo un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que estas interacciones son más probables con betabloqueantes no selectivos.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Relacionado con bisoprolol

Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): El uso concomitante puede sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II a IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Racecadotril: IECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).

Inhibidores de mTOR (p. ej. sirólimus, everólimus, temsirólimus): Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución

Relacionado con bisoprolol

Mefloquina: Riesgo aumentado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO B):

Aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Relacionado con perindopril

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Basado en los datos existentes sobre los componentes individuales, Cosyrel no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Bisoprolol

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido (reducción de la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro). Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible el uso de bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, hay que monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se deberá considerar un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente, son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los primeros 3 días.

Perindopril

Se desaconseja el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A

menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

Lactancia: Cosyrel no está recomendado durante la lactancia.

No se sabe si bisoprolol es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol.

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

Fertilidad: No existen datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de Cosyrel.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cosyrel no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento, y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol. Por ello la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas más frecuentes del bisoprolol incluyen cefalea, mareos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, extremidades frías, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, astenia y fatiga.

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son cefalea, mareos, vértigo, parestesia, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disgeusia, dispepsia, erupción, prurito, calambres musculares y astenia.

Listado tabulado de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con bisoprolol o perindopril administrados por separado se indican categorizadas bajo la

clasificación de órganos del sistema MedDRA y dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Rara	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	-	Poco frecuente*
	Agranulocitosis	-	Muy rara
	Pancitopenia	-	Muy rara
	Leucopenia	-	Muy rara
	Neutropenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	-	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	-	Poco frecuente*
	Hiperpotasemia que revierte con la suspensión del tratamiento	-	Poco frecuente*
	Hiponatremia	-	Poco frecuente*
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	-	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	-
	Pesadillas, alucinaciones	Rara	-
	Confusión	-	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea**	Frecuente	Frecuente
	Mareos**	Frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	Frecuente
	Disgeusia	-	Frecuente
	Parestesia	-	Frecuente
	Somnolencia	-	Poco frecuente*
	Síncope	Rara	Poco frecuente*
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	-	Frecuente
	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)	Rara	-
	Conjuntivitis	Muy rara	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	-	Frecuente
	Trastornos de la audición	Rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Poco frecuente*
	Taquicardia	-	Poco frecuente*
	Bradicardia	Muy frecuente	-
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Frecuente	-
	Alteraciones de la conducción AV	Poco frecuente	-
	Arritmia	-	Muy rara
	Angina de pecho	-	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión	Frecuente	Frecuente
	Sensación de frío o entumecimiento de las extremidades	Frecuente	-
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	-
	Vasculitis	-	Poco frecuente*
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy rara
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-	Frecuente
	Disnea	-	Frecuente
	Broncoespasmo	Poco frecuente	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Náuseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente
	Boca seca	-	Poco frecuente
	Pancreatitis	-	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	-	Frecuente
	Prurito	-	Frecuente
	Angioedema de la cara,	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
	extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe		
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Poco frecuente*
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Rara*
	Penfigoide	-	Poco frecuente*
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad (picação, rubefacción, erupción)	Rara	-
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Alopecia	Muy rara	-
	Los betabloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir erupción similar a la psoriasis	Muy rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuente	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente	-
	Artralgia	-	Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	Mialgia	-	Poco frecuente*
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia renal aguda	-	Muy rara
	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Impotencia	Rara	-
	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	-
	Dolor torácico	-	Poco frecuente*
	Malestar general	-	Poco frecuente*
	Edema periférico	-	Poco frecuente*
Exploraciones complementarias	Fiebre	-	Poco frecuente*
	Urea elevada en sangre	-	Poco frecuente*
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Rara
	Bilirrubina elevada en sangre	-	Rara
	Aumento de los triglicéridos	Rara	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Bisoprolol	Perindopril
	Disminución de la hemoglobina y el hematocrito	-	Muy rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	-	Poco frecuente*

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

***Estos síntomas se dan especialmente en el inicio de la terapia. Por lo general son leves y a menudo desaparecen en 1 o 2 semanas.*

Se han notificado casos de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH) con otros IECA. SIADH puede ser considerado como una complicación muy rara, aunque posible de un tratamiento por IECA, incluso el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosificación con Cosyrel en seres humanos.

Bisoprolol

Síntomas: En general, los signos más frecuentes previstos con la sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, pocos casos de sobredosificación (máximo: 200 mg) han sido señalados con bisoprolol en pacientes que padecen de hipertensión y/o cardiopatía coronaria, en los cuales se observó bradicardia y/o hipotensión; todos los pacientes se recuperaron. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol, y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un ajuste al alza progresivo de acuerdo con la pauta posológica en Posología y modo de Administración.

Tratamiento: Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol y administrar un tratamiento de soporte y sintomático. Los datos limitados sugieren que el bisoprolol es apenas dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y las recomendaciones para otros betabloqueantes, deben considerarse las siguientes medidas generales cuando esté clínicamente justificado.

Bradicardia: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, podrá administrarse con precaución isoprenalina u otro fármaco con propiedades cronotrópicas positivas. En algunos casos, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente supervisados y tratados con isoprenalina en infusión o insertando un marcapasos cardíaco transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar por vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar un tratamiento broncodilatador como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: Administrar glucosa intravenosa.

Perindopril

Síntomas: Se dispone de datos limitados sobre la sobredosificación humana. Los síntomas asociados con la sobredosificación de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Tratamiento: El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (Ver "Advertencias y Precauciones de empleo"). La bradicardia rebelde al tratamiento

exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de prospecto

Cosyrel 10 / 10
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 10 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima de conversión, otras asociaciones: Perindopril y bisoprolol. Código ATC: C09BX02

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión arterial y/o enfermedad coronaria, estable como terapia de sustitución (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o de revascularización), en pacientes adultos controlados de manera adecuada con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueador altamente selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1, desprovisto de actividad estimulante intrínseca y sin efecto estabilizador relevante de la membrana. Presenta solo una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, en general no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias de las vías respiratorias ni a los efectos

metabólicos mediados por beta 2. Su selectividad beta 1 se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Perindopril

El perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o cinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y descompone, asimismo, la sustancia vasodilatadora bradicinina en su heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA determina un descenso de la angiotensina II plasmática que aumenta la actividad plasmática de la renina (por inhibición del circuito de retroalimentación negativa de liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también aumenta la actividad de los sistemas circulantes y locales de calicreína-cinina (y, en consecuencia, del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los IECA y responda, en parte, de algunos efectos secundarios (p. ej. tos).

El perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición *in vitro* de la ECA.

Efectos farmacodinámicos

Bisoprolol

Bisoprolol no posee efectos inotrópicos negativos significativos.

Bisoprolol alcanza sus efectos máximos 3-4 horas tras su administración. Bisoprolol actúa durante 24 horas debido a una semivida de 10-12 horas.

Los efectos hipotensores máximos de bisoprolol se alcanzan generalmente después de 2 semanas.

En administración aguda en pacientes con cardiopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuye la resistencia periférica inicialmente elevada. Se ha sugerido que la disminución en la actividad de la renina plasmática es el mecanismo de acción subyacente a los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes.

Bisoprolol reduce la respuesta simpaticoadrenérgica mediante el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Esto resulta en una disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, lo cual reduce la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que es el efecto deseado en caso de angina asociada a una cardiopatía coronaria subyacente.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

Insuficiencia cardíaca: Perindopril reduce el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga.

Eficacia clínica y seguridad

Bisoprolol

Se incluyó a un total de 2647 pacientes en el ensayo CIBIS II. Un 83 % (n = 2202) se encontraban en la clase III NYHA y un 17 % (n = 445) en la clase IV NYHA. Los pacientes padecían de insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (fracción de eyección < 35 %, basada en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa 34 %). Se observó una disminución en la muerte repentina (3,6 % frente a 6,3 %, reducción relativa 44 %) y una reducción en el número de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12 % frente a 17,6 %, reducción relativa 36 %). Finalmente, se mostró una mejora significativa del estado funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Se observaron ingresos hospitalarios debido a bradicardia (0,53 %), hipotensión (0,23 %) y descompensación aguda (4,97 %) durante el inicio y el ajuste posológico del bisoprolol, sin embargo, no eran más frecuentes que en el grupo placebo (0 %, 0,3 % y 6,74 %). El número de ictus mortales o incapacitantes durante el periodo total de estudio fue de 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El ensayo CIBIS III investigó a 1010 pacientes ≥65 años con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada (ICC; clase II o III NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 % que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una asociación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Se observó una tendencia a una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó el bisoprolol durante el tratamiento inicial de 6 meses. No se demostró la no inferioridad del tratamiento con "bisoprolol primero" frente a "enalapril primero" en el análisis conforme al protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento ICC mostraron una tasa similar en el criterio de valoración primario compuesto de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo "bisoprolol primero" frente a 33,1 % en el grupo "enalapril primero", población conforme al protocolo). El estudio muestra que el bisoprolol también puede ser utilizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada.

Perindopril

Hipertensión: El perindopril actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave; se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación.

El perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas, con lo que disminuye la presión arterial. En consecuencia, el flujo sanguíneo periférico se eleva y no se modifica la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por norma, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele modificarse.

La máxima actividad antihipertensiva se alcanza de 4 a 6 horas después de administrar una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos se corresponden con el 87-100 % de los máximos.

La presión arterial desciende con rapidez. Si el paciente responde, la normalización se obtiene antes de un mes y se mantiene sin que aparezca taquifilaxia.

La retirada del tratamiento no induce ningún efecto de rebote.

El perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El perindopril posee efectos vasodilatadores probados para la especie humana; mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce la relación media: luz de las pequeñas arterias.

Cuando se administra tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico se obtiene un efecto aditivo de tipo sinérgico. La asociación de un IECA más una tiazida también reduce el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes con edades superiores a 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La población del ensayo tenía signos de enfermedad arterial coronaria sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. En total, el 90 % de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio y/o una revascularización coronaria. La mayoría de los pacientes recibió la medicación de estudio añadida al tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue una variable combinada compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día consiguió una reducción absoluta significativa de 1,9 % (reducción del riesgo relativo del 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] - $p < 0,001$) en la variable principal.

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2 % en la variable principal en comparación con el placebo, que se correspondió con una reducción del riesgo relativo del 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

En un subgrupo de pacientes tratados con betabloqueantes del estudio EUROPA definido en un análisis a posteriori, la adición del perindopril a betabloqueantes (n=3789) reveló una reducción absoluta significativa del 2,2 % (reducción del riesgo relativo del 24 %, IC 95 % [9,5; 36,4]) comparado con los betabloqueantes sin perindopril (n=3745) en la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o parada cardíaca con reanimación.

Datos del ensayo clínico sobre el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): El uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II fue examinado en dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

El estudio ONTARGET fue efectuado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, o que padecían de diabetes mellitus tipo 2 con prueba de lesiones en el órgano diana. El estudio VA NEPHRON-D fue efectuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso significativo sobre la evolución renal y/o cardiovascular y la mortalidad, mientras que se observó un aumento en el riesgo de hiperpotasemia, lesión aguda renal y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II, dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio fue terminado de manera prematura debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Los fallecimientos de origen cardiovascular y los ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo aliskiren que en el grupo placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés como la hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal fueron señalados con más frecuencia en el grupo aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica: No hay datos disponibles con Cosyrel en niños.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril en Cosyrel no son significativamente diferentes, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de bisoprolol y perindopril administrados solos en monoterapia.

Bisoprolol

Absorción: Bisoprolol se absorbe casi por completo (>90 %) en el tracto gastrointestinal y, debido a su pequeño efecto de primer paso hepático (aproximadamente el 10 %), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90 % tras la administración por vía oral.

Distribución: El volumen de distribución es de 3,5 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente un 30 %.

Biotransformación y eliminación: Bisoprolol se elimina del cuerpo por dos vías. El 50 % se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan luego por los riñones. El otro 50 % se elimina por los riñones de forma no metabolizada. El aclaramiento total es aproximadamente de 15 L/h. La semivida plasmática de 10-12 horas proporciona un efecto de 24 horas tras una dosificación de una vez al día.

Población especial: La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función del hígado alterada o insuficiencia renal. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función del hígado alterada o función renal alterada no ha sido examinada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la semivida se prolonga en comparación con los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de 64 ± 21 ng/mL con una dosis diaria de 10 mg, y la semivida es de 17 ± 5 horas.

Perindopril

Absorción: Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y su concentración máxima se alcanza antes de 1 hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Distribución: El volumen de distribución del perindoprilato no ligado es de aproximadamente 0,2 L/kg. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20 %, fundamentalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero es dependiente de la concentración.

Biotransformación: Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea como metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, perindopril genera 5 metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza al cabo de 3 - 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato, y por tanto la biodisponibilidad, perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una dosis diaria única, por la mañana, antes del desayuno.

Eliminación: Perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es de aproximadamente 17 horas, alcanzando el estado de equilibrio antes de 4 días.

Linealidad: Se ha demostrado una relación lineal entre las dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Población especial: La eliminación de perindoprilato está disminuida en los ancianos y también en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Conviene ajustar la dosis

en caso de insuficiencia renal, según el grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

La depuración del perindoprilato durante la diálisis corresponde a 70 mL/min.

La cinética de perindopril se ve modificada en caso de cirrosis: la depuración hepática de la molécula precursora se reduce a la mitad. No obstante, la cantidad de perindoprilato formado no disminuye y, por tanto, no se precisa ningún ajuste de dosis. (ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Bisoprolol

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogénesis.

En los estudios de toxicidad para la función reproductora, el bisoprolol no reveló ningún efecto sobre la fertilidad u otros resultados generales de la reproducción.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embriofetal (mayor incidencia de resorciones, peso de las crías al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

Perindopril

Durante los estudios sobre la toxicidad crónica por vía oral (ratas y monos), el órgano atacado fue el riñón que mostró una lesión reversible.

No se han descrito efectos mutagénicos durante los estudios *in vitro* o *in vivo*.

En los estudios sobre la toxicidad para la función reproductora (ratas, ratones, conejos y monos) no se advirtió ningún signo de toxicidad embrionaria ni de teratogénesis. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina inducen, como grupo, efectos adversos para el desarrollo fetal tardío que determinan la muerte fetal y malformaciones congénitas entre los roedores y conejos: se han observado lesiones renales y una mayor mortalidad peri y posnatal. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

Durante los estudios de larga duración con ratas y ratones no se observaron efectos carcinogénicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Posología

La posología habitual es un comprimido una vez al día.

Los pacientes deben controlarse con bisoprolol y perindopril administrados de manera concomitante y con el mismo nivel de dosis durante al menos 4 semanas.

La asociación fija no está adaptada para el tratamiento inicial.

Si se requiere cambiar la posología, se deberá efectuar el ajuste de dosis con los componentes individuales.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética").

Cosyrel 10 /10 no es apropiado en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinética").

Los pacientes con insuficiencia hepática no requieren ningún ajuste posológico.

Población pediátrica: Se desconocen la eficacia y seguridad de uso de Cosyrel en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por eso, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Se recomienda tomar Cosyrel comprimido una vez al día, por la mañana, antes del desayuno.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición o a cualquier otro IECA
- Insuficiencia cardíaca aguda, o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- Shock cardiogénico
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- Síndrome del nodo sinusal enfermo
- Bloqueo sinoauricular
- Bradicardia sintomática
- Hipotensión sintomática
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave
- Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud grave
- Feocromocitoma no tratado (ver "Advertencias y Precauciones de empleo").
- Acidosis metabólica.
- Antecedentes de angioedema asociados con el tratamiento previo con IECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Fertilidad y embarazo").
- Uso concomitante de Cosyrel con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²) (ver "Advertencias y Precauciones de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas").
- Utilización concomitante de sacubitril/valsartán.
- Tratamiento por circulación extracorpórea que resulta en un contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente.

- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en riñón funcionalmente único.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Todas las advertencias y precauciones de empleo para cada componente se aplican a Cosyrel.

Hipotensión: Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas"). Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardíaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Perindopril puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento de manera progresiva, utilizando los componentes individuales.

Hipersensibilidad y angioedema: Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido perindopril (ver "Reacciones Adversas"). El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar progresivamente Cosyrel, utilizando los componentes individuales, y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limita a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la

administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA (ver "Contraindicaciones").

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

La asociación concomitante con sacubitril/valsartán está contraindicada debido a un mayor riesgo de angioedema. El sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. En caso de discontinuación de tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán. El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo: racecadotril) con un IECA puede también aumentar el riesgo de angioedema. Por tanto, una evaluación prudente de la relación beneficio/riesgo es necesaria antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que reciben perindopril.

Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus)

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everólimus, temsirólimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente (ver "Reacciones Adversas").

Raza: Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

Tos: Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Litio: No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio: En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y de disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámica").

Si el tratamiento por bloqueo doble se considera absolutamente necesario, solo debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Antagonistas del calcio, fármacos antiarrítmicos de clase I y antihipertensivos de acción central: En general, no se aconseja combinar bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de clase I o con antihipertensivos de acción central (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Suspensión del tratamiento: Se debe evitar suspender el tratamiento con un betabloqueante de manera abrupta, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca. Se debe disminuir la posología progresivamente, utilizando los componentes individuales, idealmente durante un periodo de dos semanas, y al mismo tiempo comenzar el tratamiento de reemplazo en caso necesario.

Bradicardia: Si la frecuencia cardíaca en reposo cae por debajo de 50-55 latidos por minuto durante el tratamiento y el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis de Cosyrel debe ser ajustada a la baja utilizando los componentes individuales con una dosis apropiada de bisoprolol.

Bloqueo AV de primer grado: Los betabloqueantes deben ser administrados con prudencia a los pacientes con un bloqueo AV de primer grado debido a su efecto dromotrópico negativo.

Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica: Como ocurre con otros IECA, perindopril debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Angina de Prinzmetal: Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina en pacientes con angina de Prinzmetal. Se pueden utilizar bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 adrenérgicos en casos leves y solamente en asociación con vasodilatadores.

Insuficiencia renal: Cosyrel puede ser administrado en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min. Cosyrel es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min. Cosyrel no es apropiado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de dosis con los componentes individuales. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos (ver "Reacciones Adversas"). La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con perindopril.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar perindopril junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, perindopril, o ambos.

Hipertensión renovascular: En pacientes que padecen de estenosis arterial renal bilateral o de estenosis arterial renal en riñón funcionalmente único tratados con IECA, el riesgo de hipotensión y de insuficiencia renal está incrementado. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Una pérdida de la función renal puede ocurrir con solo modificaciones menores de la creatinina sérica, incluso en los pacientes que padecen de estenosis arterial renal unilateral.

Trasplante renal: No se dispone de datos relativos a la administración de perindopril arginina en pacientes que se hayan sometido a un trasplante renal reciente.

Hemodiálisis: Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

Como con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la intensidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia: Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos

pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias): En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma tratados con betabloqueantes, por lo que la dosis de los estimulantes beta 2 puede tener que aumentarse.

Pacientes diabéticos: Se recomienda prudencia cuando Cosyrel es utilizado en pacientes con diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucemia. Los betabloqueantes pudieran enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Ayuno estricto: Se recomienda prudencia en pacientes con ayuno estricto.

Enfermedad oclusiva arterial periférica: Los síntomas pueden verse agravados por los betabloqueantes, especialmente al inicio de la terapia.

Anestesia: En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción e intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y terminar alrededor de las 48 horas previas a la anestesia.

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, perindopril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

Psoriasis: En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes se realizará solo tras evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Feocromocitoma: En pacientes con feocromocitoma conocido o con sospecha de feocromocitoma, el bisoprolol siempre debe ser administrado asociado con un bloqueante de los receptores alfa.

Tirotoxicosis: Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes que padecen de hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los tratamientos antihipertensivos actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. De hecho, el uso de este medicamento no está recomendado en estos pacientes.

Embarazo: A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver "Contraindicaciones", "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Insuficiencia cardíaca: No existe ninguna experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con bisoprolol en pacientes con las siguientes enfermedades y trastornos:

- diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I),
- insuficiencia grave de la función renal,
- insuficiencia grave de la función hepática,
- miocardiopatía restrictiva,
- cardiopatía congénita
- enfermedad valvular orgánica con importante repercusión hemodinámica,
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han observado interacciones entre bisoprolol y perindopril en un estudio de interacción efectuado en voluntarios sanos. Solo se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas con otros productos con respecto a los principios activos individuales.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia: Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones").

Aliskiren: El tratamiento concomitante con Cosyrel y aliskiren en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal está contraindicado debido al riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tratamientos por circulación extracorpórea: Los tratamientos por circulación extracorpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p. ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas

de baja densidad con el sulfato de dextrano, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoide. Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.

Sacubitril/valsartán: El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicado porque la inhibición concomitante de la neprilisina y de la enzima de conversión de la angiotensina puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán solo debe ser iniciado 36 horas después de la administración de la última dosis de perindopril. El tratamiento por perindopril solo debe ser iniciado 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán.

Uso concomitante no recomendado

Relacionado con bisoprolol

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca mediante la disminución del tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente antes de ajustar a la baja el tratamiento betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Fármacos antiarrítmicos de clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos en el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y, en menor medida, de tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Datos procedentes de ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado con un aumento en la frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con acción sobre el SRAA.

Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida...), (sales de) potasio: Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados (ver Advertencias y precauciones de empleo"). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio (ver Advertencias y precauciones de empleo").

Uso concomitante que requiere precaución especial

Relacionado con bisoprolol y perindopril

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

La administración concomitante de bisoprolol con insulina y fármacos antidiabéticos orales puede aumentar el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis \geq 3 g/día: La administración de Cosyrel de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo de bisoprolol y perindopril.

Además, el uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante con fármacos antihipertensivos, vasodilatadores (como nitroglicerina, otros nitratos u otros vasodilatadores) o con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiacinas) puede potenciar los efectos hipotensores de perindopril y bisoprolol.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial.

El uso concomitante de bisoprolol con anestésicos puede resultar en una reducción de la taquicardia refleja y en un aumento del riesgo de hipotensión.

Simpaticomiméticos: Beta-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos que activan tanto los receptores beta como alfa adrenérgicos (ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores alfa adrenérgicos de estos fármacos, produciendo un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que estas interacciones son más probables con betabloqueantes no selectivos.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Relacionado con bisoprolol

Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Betabloqueantes tópicos (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma): El uso concomitante puede sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Relacionado con perindopril

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardíaca de clase II a IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40 %, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio, y después mensualmente.

Racecadotril

IECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).

Inhibidores de mTOR (p. ej. sirólimus, everólimus, temsirólimus)

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución

Relacionado con bisoprolol

Mefloquina: Riesgo aumentado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO B): Aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Relacionado con perindopril

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina): Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Basado en los datos existentes sobre los componentes individuales, Cosyrel no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Bisoprolol

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido (reducción de la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro). Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible el uso de bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, hay que monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se deberá considerar un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente, son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los primeros 3 días.

Perindopril

Se desaconseja el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).
El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones de empleo").

Lactancia: Cosyrel no está recomendado durante la lactancia.

No se sabe si bisoprolol es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol.

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

Fertilidad: No existen datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de Cosyrel.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cosyrel no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden aparecer reacciones individuales relacionadas con una menor presión arterial, en particular al inicio del tratamiento, y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol.

Por ello la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede estar alterada.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas más frecuentes del bisoprolol incluyen cefalea, mareos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, extremidades frías, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, astenia y fatiga.

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son cefalea, mareos, vértigo, parestesia, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disgeusia, dispepsia, erupción, prurito, calambres musculares y astenia.

Listado tabulado de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con bisoprolol o perindopril administrados por separado se indican categorizadas bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA y dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
		Bisoprolol
Infecciones e Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rinitis	Rara
	Eosinofilia	-
	Agranulocitosis	-
	Pancitopenia	-
	Leucopenia	-
	Neutropenia	-
	Trombocitopenia	-
	Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	-
	Hiperpotasemia que revierte con la suspensión del tratamiento	-
	Hiponatremia	-
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente
	Pesadillas, alucinaciones	Rara
	Confusión	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea**	Frecuente
	Mareos**	Frecuente
	Vértigo	-
	Disgeusia	-
	Parestesia	-
	Somnolencia	-
	Síncope	Rara
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
		Bisoprolol
	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)	Rara
	Conjuntivitis	Muy rara
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	-
	Trastornos de la audición	Rara
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-
	Tagicardia	-
	Bradicardia	Muy frecuente
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Frecuente
	Alteraciones de la conducción AV	Poco frecuente
	Arritmia	-
	Angina de pecho	-
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo	-
Trastornos vasculares	Hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión	Frecuente
	Sensación de frío o entumecimiento de las extremidades	Frecuente
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis	-
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-
	Fenómeno de Raynaud	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-
	Disnea	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	-
	Boca seca	-

limitados sugieren que el bisoprolol es apenas dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y las recomendaciones para otros betabloqueantes, deben considerarse las siguientes medidas generales cuando esté clínicamente justificado.

Bradycardia: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, podrá administrarse con precaución isoprenalina u otro fármaco con propiedades cronotrópicas positivas. En algunos casos, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente supervisados y tratados con isoprenalina en infusión o insertando un marcapasos cardíaco transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar por vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar un tratamiento broncodilatador como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: Administrar glucosa intravenosa.

Perindopril

Síntomas: Se dispone de datos limitados sobre la sobredosificación humana. Los síntomas asociados con la sobredosificación de IECA consisten en hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Tratamiento: El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). Si ocurre hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. Si se dispone de angiotensina II y de catecolaminas se pueden infundir por vía intravenosa. Para eliminar el perindopril de la circulación general se recurre a la hemodiálisis (Ver "Advertencias y Precauciones de empleo"). La bradicardia rebelde al tratamiento exige la colocación de un marcapasos. Hay que vigilar en todo momento las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia
Representante e importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castaños 3222 - CABA
Tel: 0800-777-7378437
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.
www.servier.com.ar
Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolf
CUIL 20047031932

27

Proyecto de rotulo primario

Cosyrel 5 / 10
Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 10 mg
Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:



anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario

Cosyrel 5 / 5
Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 5 mg
Les Laboratoires Servier

Lote:
Vencimiento:



anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario

Cosyrel 10 / 5
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 5 mg
Les Laboratoires Servier

Lote:
Vencimiento:



anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario

Cosyrel 10 / 10
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 10 mg
Les Laboratoires Servier

Lote:
Vencimiento:



anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo

Cosyrel 5 / 5
Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 5 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 10 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

LIMERES Manuel Rodolf
CUIL 20047031932



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



Proyecto de rotulo

Cosyrel 5 / 10
Bisoprolol 5 mg / Perindopril arginina 10 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 4,24 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 10 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo

Cosyrel 10 / 5
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 5 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,395 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 10 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

LIMERES Manuel Rodolf
CUIL 20047031932



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



Proyecto de rotulo

Cosyrel 10 / 10
Bisoprolol 10 mg / Perindopril arginina 10 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol) y 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,790 mg de perindopril).

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina; Carbonato de calcio; Almidón pregelatinizado; Carboximetilalmidón sódico; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio (E572); Croscarmelosa sódica.

Recubrimiento pelicular: Glicerol (E422); Hipromelosa (E464); Macrogol 6000 Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 10 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

26 de Junio de 2020

DISPOSICIÓN N° 4536

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59225

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000024-20-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troqueles
BISOPROLOL 4,24 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO5/5 5 mg - PERINDOPRIL 3,395 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA5/5 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661
BISOPROLOL 8,49 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO10/10 10 mg - PERINDOPRIL 6,79 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA10/10 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661
BISOPROLOL 4,24 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO5/10 5 mg - PERINDOPRIL 6,79 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA5/10 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661
BISOPROLOL 8,49 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO10/5 10 mg - PERINDOPRIL 3,395 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA10/5 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 26 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 4536

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59225

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LES LABORATORIES SERVIER DE
FRANCIA

Representante en el país: SERVIER ARGENTINA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7070

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: COSYREL 5/5

Nombre Genérico (IFA/s): BISOPROLOL - PERINDOPRIL

Concentración: 4,24 mg - 3,395 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BISOPROLOL 4,24 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO 5 mg - PERINDOPRIL 3,395 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA 5 mg

Excipiente (s)
GLICEROL 0,1814 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0204 mg CUBIERTA 1 HIPROMELOSA (E464) 3,0159 mg CUBIERTA 1 MACROGOL 6000 0,1926 mg CUBIERTA 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,1814 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,4997 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,0605 mg CUBIERTA 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 20 mg CAPA 1 CARBONATO DE CALCIO 20,619 mg CAPA 1 ALMIDON PREGELATINIZADO 11,891 mg CAPA 1 CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 1,8 mg CAPA 1 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,24 mg CAPA 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,45 mg CAPA 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg CAPA 2 CARBONATO DE CALCIO 20,619 mg CAPA 2 ALMIDON PREGELATINIZADO 11,891 mg CAPA 2 CROSCARMELOSA SODICA 1,8 mg CAPA 2 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,24 mg CAPA 2 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,45 mg CAPA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TUBO PP BLANCO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09BX02

Acción terapéutica: GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN, OTRAS ASOCIACIONES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: COSYREL ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE COMO TERAPIA DE SUSTITUCIÓN (EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO Y/O DE REVASCULARIZACIÓN) Y/O LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA ESTABLE CON FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA REDUCIDA, EN PACIENTES ADULTOS CONTROLADOS DE MANERA ADECUADA CON BISOPROLOL Y PERINDOPRIL ADMINISTRADOS DE MANERA CONCOMITANTE Y CON EL MISMO NIVEL DE DOSIS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)
--	--------------------------	--	---------------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS.AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: COSYREL 5/10

Nombre Genérico (IFA/s): BISOPROLOL - PERINDOPRIL

Concentración: 4,24 mg - 6,79 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

BISOPROLOL 4,24 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO 5 mg - PERINDOPRIL 6,79 mg
COMO PERINDOPRIL ARGININA 10 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1064AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Excipiente (s)

GLICEROL 0,27216 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 4,5239 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,288864 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,27216 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,749619 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,09072 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,030573 mg CUBIERTA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 20 mg CAPA 1
CARBONATO DE CALCIO 20,619 mg CAPA 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 11,891 mg CAPA 1
CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 1,8 mg CAPA 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,24 mg CAPA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,45 mg CAPA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg CAPA 2
CARBONATO DE CALCIO 41,238 mg CAPA 2
ALMIDON PREGELATINIZADO 23,782 mg CAPA 2
CROSCARMELOSA SODICA 3,6 mg CAPA 2
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg CAPA 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg CAPA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TUBO PP BLANCO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09BX02

Acción terapéutica: GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN, OTRAS ASOCIACIONES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: COSYREL ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE COMO TERAPIA DE SUSTITUCIÓN (EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO Y/O DE REVASCULARIZACIÓN) EN PACIENTES ADULTOS CONTROLADOS DE MANERA ADECUADA CON BISOPROLOL Y PERINDOPRIL ADMINISTRADOS DE MANERA CONCOMITANTE Y CON EL MISMO NIVEL DE DOSIS

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS/AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: COSYREL 10/5

Nombre Genérico (IFA/s): BISOPROLOL - PERINDOPRIL

Concentración: 8,49 mg - 3,395 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BISOPROLOL 8,49 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO 10 mg - PERINDOPRIL 3,395 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA 5 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,749619 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,09072 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,030573 mg CUBIERTA 1
GLICEROL 0,27216 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 4,5239 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,288864 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,27216 mg CUBIERTA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 40 mg CAPA 1
CARBONATO DE CALCIO 41,238 mg CAPA 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 23,782 mg CAPA 1
CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 3,6 mg CAPA 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg CAPA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg CAPA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 20 mg CAPA 2
CARBONATO DE CALCIO 20,619 mg CAPA 2
ALMIDON PREGELATINIZADO 11,891 mg CAPA 2
CROSCARMELOSA SODICA 1,8 mg CAPA 2
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,24 mg CAPA 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,45 mg CAPA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TUBO PP BLANCO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Código ATC: C09BX02

Acción terapéutica: GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN, OTRAS ASOCIACIONES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: COSYREL ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE COMO TERAPIA DE SUSTITUCIÓN (EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO Y/O DE REVASCULARIZACIÓN) Y/O INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA ESTABLE CON REDUCCIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR SISTÓLICA IZQUIERDA, EN PACIENTES ADULTOS CONTROLADOS DE MANERA ADECUADA CON BISOPROLOL Y PERINDOPRIL ADMINISTRADOS DE MANERA CONCOMITANTE Y CON EL MISMO NIVEL DE DOSIS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

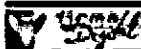
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: COSYREL 10/10

Nombre Genérico (IFA/s): BISOPROLOL - PERINDOPRIL

Concentración: 8,49 mg - 6,79 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BISOPROLOL 8,49 mg COMO BISOPROLOL FUMARATO 10 mg - PERINDOPRIL 6,79 mg COMO PERINDOPRIL ARGININA 10 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

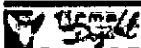
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161,
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CAEA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,999492 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,12096 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,040764 mg CUBIERTA 1
GLICEROL 0,36288 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 6,03187 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,385152 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,36288 mg CUBIERTA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 40 mg CAPA 1
CARBONATO DE CALCIO 41,238 mg CAPA 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 23,782 mg CAPA 1
CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 3,6 mg CAPA 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg CAPA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg CAPA 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 40 mg CAPA 2
CARBONATO DE CALCIO 41,238 mg CAPA 2
ALMIDON PREGELATINIZADO 23,782 mg CAPA 2
CROSCARMELOSA SODICA 3,6 mg CAPA 2
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg CAPA 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg CAPA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TUBO PP BLANCO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10, 28 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Código ATC: C09BX02

Acción terapéutica: GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN, OTRAS ASOCIACIONES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: COSYREL ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE COMO TERAPIA DE SUSTITUCIÓN (EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO Y/O DE REVASCULARIZACIÓN) EN PACIENTES ADULTOS CONTROLADOS DE MANERA ADECUADA CON BISOPROLOL Y PERINDOPRIL ADMINISTRADOS DE MANERA CONCOMITANTE Y CON EL MISMO NIVEL DE DOSIS

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN, GIDY		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000024-20-9



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA

