

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Cosyrel 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete


## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata (kar ustreza 8,49 mg bisoprolola) in 5 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 3,395 mg perindopriila).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnato bež, okrogla, dvoplastna filmsko obložena tableta, s premerom 7 mm in polmerom ukrivljenosti 12,7 mm ter vrezano oznako  na eni strani in '10/5' na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cosyrel je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni (pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi) in/ali stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata pri odraslih bolnikih, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem bisoprolola in perindopriila z isto kombinacijo jakosti.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Običajno odmerjanje je ena tableta enkrat na dan.

Bolniki morajo biti vsaj 4 tedne stabilizirani z bisoprololom in s perindoprilom v enakem odmerku. Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

#### Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara (glejte poglavji 4.4 in 5.2)*

Priporočeni odmerek zdravila Cosyrel 10 mg/5 mg mora pri bolnikih z ledvično okvaro temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje Preglednica 1 spodaj.

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni dnevni odmerek
Očistek kreatinina $\geq$ 60	Ena tableta zdravila Cosyrel 10 mg/5 mg
Očistek kreatinina $<$ 60	Zdravilo ni primerno. Priporoča se bolniku prilagojena titracija odmerkov posameznih učinkovin.

*Jetrna okvara (glejte poglavji 4.4 in 5.2)*

Bolnikom z jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

*Starejši bolniki*

Zdravilo Cosyrel je treba odmerjati glede na delovanje ledvic.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Cosyrel pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Cosyrel se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, in sicer zjutraj pred obrokom.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Akutno srčno popuščanje ali med poslabšanji srčnega popuščanja, ki zahtevajo i.v. inotropno zdravljenje.
- Kardiogeni šok.
- Atrioventrikularni blok 2. in 3. stopnje (brez srčnega spodbujevalnika).
- Sindrom bolnega sinusnega vozla.
- Sinoatrijski blok.
- Simptomatska bradikardija.
- Simptomatska hipotenzija.
- Huda oblika bronhialne astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni.
- Hude oblike periferne arterijske okluzivne bolezni ali Raynaudovega sindroma.
- Nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4).
- Metabolna acidoza.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Cosyrel z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Vsa opozorila in previdnostni ukrepi glede posameznih učinkovin se nanašajo tudi na zdravilo Cosyrel.*

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri tistih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem ter sočasno ledvično insuficienco ali brez nje. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov Henleyeve zanke, s hiponatriemijo ali funkcijsko ledvično okvaro. Pri bolnikih s povečanim

tveganjem za simptomatsko hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati. Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položite v ležeč položaj in mu, če je treba, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali postopna ukinitve zdravljenja z uporabo posameznih učinkovin.

#### Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Cosyrel takoj ukiniti. Zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta morate nadaljevati. Bolnika morate začeti ustrezno spremljati vse do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri zmanjševanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolnike z angiodemom v anamnezi, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opazili angioedem črevesa. Ti bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled, oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba drugih zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotriola) in zaviralcev ACE lahko prav tako poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z zaviralci NEP (npr. racekadotrilom) je zato potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

#### Jetrna odpoved:

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

#### Etnična skupina:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

#### Kašelj:

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

#### Hiperkaliemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišane vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### Sočasna uporaba litija:

Kombinacija litija in perindopрила na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Sočasna uporaba zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosterone System):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### Sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, antiaritmičnih zdravil razreda I in centralno delujočih antihipertenzivov:

Kombinacija bisoprolola z zaviralci kalcijevih kanalčkov tipa verapamil ali diltiazem, z antiaritmičnimi zdravili tipa I in s centralno delujočimi antihipertenzivi na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Prekinitiv zdravljenja:

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, zlasti pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, saj lahko to povzroči prehodno poslabšanje srčne bolezni. Odmerjanje morate zmanjševati postopno, s posameznimi učinkovinami, najbolje v obdobju dveh tednov, ob hkratni uvedbi nadomestnega zdravljenja, če je to potrebno.

### Bradikardija:

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca v mirovanju zniža pod 50–55 utripov na minuto in ima bolnik simptome, povezane z bradikardijo, morate odmerek zdravila Cosyrel zmanjšati z uporabo posameznih učinkovin s primernim odmerkom bisoprolola.

### Atrioventrikularni blok 1. stopnje:

Zaradi negativnega dromotropnega učinka je treba antagonist adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 1. stopnje uporabljati previdno.

### Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri predpisovanju perindopрила bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, kot je zožitev aortne zaklopke ali hipertrofična kardiomiopatija.

### Prinzmetalova angina:

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje epizod angine pri bolnikih s Prinzmetalovo angino. Uporaba selektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta-1 je mogoča pri blagih primerih in samo v kombinaciji z vazodilatatorji.

### Ledvična okvara:

Pri bolnikih z ledvično okvaro morate dnevni odmerek zdravila Cosyrel prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2). Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno poslabša delovanje ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki navedena stanja poslabša, jih morate ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvičnožilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, zlasti ko so zdravilo perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro. Včasih je treba zmanjšati odmerek in/ali ukiniti diuretik in/ali perindopril.

### Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

### Bolniki s presaditvijo ledvic:

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo argininijevega perindoprilata.

### Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

### Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL):

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z

dekstransulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

#### Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev) jemali zaviralce ACE, so doživeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol zviša tako občutljivost na alergene kot tudi resnost anafilaktoidnih reakcij. Zdravljenje z epinefrinom ne daje vedno pričakovanega terapevtskega učinka.

#### Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vnetem grlu, zvišani telesni temperaturi).

#### Bronhospazmi (bronhialna astma, obstruktivne bolezni pljuč):

Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih boleznih pljuč z izraženo simptomatiko, je treba sočasno dajati bronhodilatatorje. Občasno se lahko pri bolnikih z astmo poveča upor v dihalnih poteh, zato je morda treba zvišati odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

#### Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo z velikimi nihanji vrednosti glukoze v krvi je potrebna previdnost pri zdravljenju z zdravilom Cosyrel. Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

#### Strogi post:

Pri bolnikih, ki imajo strogi post, je potrebna previdnost.

#### Periferna arterijska okluzivna bolezen:

Zlasti na začetku zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se lahko simptomi okrepijo.

#### Anestezija:

Pri bolnikih, operiranih v splošni anesteziji, zaviranje adrenergičnih receptorjev beta zmanjša pogostnost pojavljanja aritmij in miokardne ishemije med indukcijo, intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se nadaljuje vzdrževalno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta perioperativno. Anestezist mora biti o zdravljenju z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta seznanjen zaradi potencialnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki lahko vodi v bradiaritmije, oslabitev refleksne tahikardije in zmanjšanje refleksnega mehanizma za kompenzacijo izgube krvi. Če zdravnik presodi, da je treba pred kirurškim posegom zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prekiniti, je treba to storiti postopoma in z njim popolnoma prenehati približno 48 ur pred anestezijo.

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko perindopril zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

#### Psoriaza:

Bolnikom s psoriazo ali psoriazo v anamnezi lahko dajemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta le po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

#### Feokromocitom:

Pri bolnikih z diagnosticiranim feokromocitomom ali sumom nanj se lahko bisoprolol uporablja le v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa.

#### Tirotoksikoza:

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

#### Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

#### Nosečnost:

Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Srčno popuščanje:

Ni terapevtskih izkušenj z uporabo bisoprolola pri srčnem popuščanju pri bolnikih z naslednjimi boleznimi in stanji:

- od insulina odvisna sladkorna bolezen (tipa I),
- huda okvara ledvic,
- huda okvara jeter,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalna srčna bolezen,
- hemodinamsko pomembna organska bolezen srčnih zaklopk,
- miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih.

#### Pomožne snovi:

Vrednost natrija

Zdravilo Cosyrel vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med bisoprololom in perindoprilom v študiji medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih niso opazili nobenih interakcij. Spodaj so navedeni samo znani podatki o medsebojnem delovanju posameznih učinkovin z drugimi zdravili.

#### *Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:*

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

#### **Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)**

#### *Aliskiren:*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro je zaradi tveganja za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost sočasna uporaba zdravila Cosyrel in aliskirena kontraindicirana.

#### *Ekstrakorporealna zdravljenja:*

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali



hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

#### *Sakubitril/valsartan:*

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva**

#### **Povezana z bisoprololom**

*Antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, kot so klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin):*

Sočasna uporaba antihipertenzivov, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko poslabša srčno popuščanje zaradi zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (znižanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija). Nagla ukinitiv zdravila, zlasti pred zmanjšanjem odmerka antagonist adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav "povratne hipertenzije".

*Antiaritmična zdravila razreda I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon):*

Učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja se lahko potencira in poveča se negativni inotropni učinek.

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov tipa verapamil, v manjši meri tudi tipa diltiazem:*

Negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki jih zdravimo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

#### **Povezana s perindoprilom**

*Aliskiren:*

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

*Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina:*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

*Estramustin:*

Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).

*Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid ...), kalij (soli):*

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

*Litij:*

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

### **Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost**

#### **Povezana z bisoprololom in s perindoprilom**

*Antidiabetiki (insulini, peroralni hipoglikemiki):*

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Sočasna uporaba bisoprolola z inzulini in s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili lahko poveča učinek na zniževanje sladkorja v krvi. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

*Nesteroidni antirevmatiki (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino  $\geq 3$  g na dan):*

Če bolniki jemljejo zdravilo Cosyrel sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek bisoprolola in perindoprila zmanjša.

Poleg tega lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobiti zadosti tekočine in razmisliti morate o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

*Antihipertenzivna zdravila in vazodilatatorji:*

Sočasna uporaba z antihipertenzivnimi zdravili, vazodilatatorji (kot so nitroglicerini, drugi nitrati ali drugi vazodilatatorji) ali drugimi zdravili, ki potencialno znižujejo krvni tlak (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje za hipotenzivne učinke perindoprila in bisoprolola.

*Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki:*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z določenimi anestetiki, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba bisoprolola z anestetiki lahko vodi do zmanjšane refleksne tahikardije in povečanega tveganja za hipotenzijo.

#### *Simpatikomimetiki:*

Beta-simpatikomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija z bisoprololom lahko zmanjša učinek obeh zdravil.

Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako  $\beta$ - kot  $\alpha$ - adrenoreceptorje (npr. norepinefrin, epinefrin): kombinacija z bisoprololom lahko odkrije prvotno prikrite vazokonstriktorne učinke zdravil, ki so posredovani prek adrenergičnih receptorjev alfa, kar vodi do zvišanja krvnega tlaka in poslabšanja intermitentne klavdikacije. Tovrstne interakcije so bolj verjetne pri neselektivnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### **Povezana z bisoprololom**

##### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, kot sta felodipin in amlodipin:*

Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo, poleg tega pa ni mogoče izključiti povečanega tveganja za nadaljnje poslabševanje črpalne funkcije ventriklov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

##### *Antiaritmična zdravila razreda III (npr. amjodaron):*

Učinek na atrioventrikularno prevajanje se lahko potencira.

##### *Parasimpatikomimetična zdravila:*

Sočasna uporaba lahko poveča čas atrioventrikularnega prevajanja in tveganje za bradikardijo.

##### *Topikalni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oči za zdravljenje glavkoma):*

Sočasna uporaba lahko dodatno vpliva na sistemski učinek bisoprolola.

##### *Digitalisovi glikozidi:*

Znižana frekvenca srca, podaljšan čas atrioventrikularnega prevajanja.

#### **Povezana s perindoprilom**

##### *Baklofen:*

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

##### *Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem:*

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, s povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo pomanjkanje soli/hipovolemijo, je treba pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se pozneje lahko znova uvedejo. V nasprotnem primeru je treba zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom, je treba zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je treba spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

##### *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton):*

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II–IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki Henleyeve zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično

okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in pozneje enkrat na mesec.

#### *Racekadotril:*

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).

#### *Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

### **Kombinacije, ki jih je treba upoštevati**

#### **Povezane z bisoprololom**

##### *Meflokin:*

Povečano tveganje za bradikardijo.

##### *Zaviralci monoaminoooksidaze (z izjemo zaviralcev MAO-B):*

Okrepjen hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vendar tudi tveganje za nastanek hipertenzivne krize.

#### **Povezane s perindoprilom**

##### *Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):*

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci ACE.

##### *Zlato:*

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost:

Glede na razpoložljive podatke o posameznih učinkovinah zdravilo Cosyrel ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti ter je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

### **Bisoprolol**

Bisoprolol ima farmakološke učinke, ki lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali zarodek/novorojenca (zmanjšuje perfuzijo prek placente, kar je povezano z zaviranjem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom in neželenimi učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija), ki se lahko pojavijo pri zarodku in novorojenem otroku). Če je zdravljenje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je priporočljivo izbrati  $\beta_1$ -selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev.

Bisoprolola se med nosečnostjo ne sme jemati, razen če je to nedvomno potrebno. Če smo mnenja, da je zdravljenje z bisoprololom potrebno, moramo spremljati uteroplacentarni krvni pretok in rast ploda. V primeru, da se pojavijo neželeni učinki zdravila na potek nosečnosti ali zarodek, je treba razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenček mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom.

Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

### **Perindopril**

Epidemiološki podatki glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju

nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje:

Zdravilo Cosyrel ni priporočeno med dojenjem.

Ni znano, ali se bisoprolol izloča v materino mleko, zato dojenje med uporabo bisoprolola ni priporočljivo.

Ker ni razpoložljivih podatkov glede uporabe perindopрила med dojenjem, uporaba perindopрила ni priporočljiva. Zaželeno so druge oblike zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

#### Plodnost:

O vplivu zdravila Cosyrel na plodnost ni podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Cosyrel nima direktnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali ob spremembi zdravila kot tudi v kombinaciji z alkoholom pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki bisoprolola vključujejo glavobol, omotico, poslabšanje srčnega popuščanja, hipotenzijo, mrzle okončine, navzeo, bruhanje, bolečino v trebuhu, drisko, zaprtje, astenijo in utrujenost.

Najpogostejši neželeni učinki perindopрила, o katerih so poročali v kliničnih študijah, vključujejo glavobol, omotico, vrtoglavico, parestezije, motnje vida, tinitus, hipotenzijo, kašelj, dispnejo, navzeo, bruhanje, bolečino v trebuhu, drisko, zaprtje, disgevizijo, dispepsijo, izpuščaj, pruritus, mišične krče in astenijo.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi po pridobitvi dovoljenja za promet so z bisoprololom ali perindoprilom posamično opažali naslednje neželene učinke, razvrščene glede na MedDRA klasifikacijo po organskih sistemih in naslednjih pogostnostih:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Bisoprolol	Perindopril

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Bisoprolol	Perindopril
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	rinitis	redki	zelo redki
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	eozinofilija	-	občasni*
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	pancitopenija	-	zelo redki
	levkopenija	-	zelo redki
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi	-	občasni*
	hiponatremija	-	občasni*
<b>Psihiatrične motnje</b>	motnje razpoloženja	-	občasni
	motnje spanja	občasni	občasni
	depresija	občasni	-
	nočne more, halucinacije	redki	-
	zmedenost	-	zelo redki
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol**	pogosti	pogosti
	omotica**	pogosti	pogosti
	vrtočlavičica	-	pogosti
	disgevizija	-	pogosti
	parestezije	-	pogosti
	zaspanost	-	občasni*
	sinkopa	redki	občasni*
<b>Očesne bolezni</b>	motnje vida	-	pogosti
	zmanjšano solzenje (previdnost pri bolnikih, ki nosijo leče)	redki	-
	konjunktivitis	zelo redki	-
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	tinitus	-	pogosti
	okvare sluha	redki	-
<b>Srčne bolezni</b>	palpitacije	-	občasni*
	tahikardija	-	občasni*
	bradikardija	zelo pogosti	-
	poslabšanje srčnega popuščenja	pogosti	-

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Bisoprolol	Perindopril
	AV motnje prevajanja	občasni	-
	aritmija	-	zelo redki
	angina pectoris	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih s povečanim tveganjem (glejte poglavje 4.4).	-	zelo redki
<b>Žilne bolezni</b>	hipotenzija in z njo povezani učinki	pogosti	pogosti
	občutek hladnosti ali odrevenelosti udov	pogosti	-
	ortostatska hipotenzija	občasni	-
	vaskulitis	-	občasni
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih s povečanim tveganjem (glejte poglavje 4.4).	-	zelo redki
	Raynaudov fenomen	-	neznana
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj	-	pogosti
	dispneja	-	pogosti
	bronhospazem	občasni	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti
	driska	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	pogosti	pogosti
	dispepsija	-	pogosti
	suha usta	-	občasni
	pankreatitis	-	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hepatitis, citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	redki	zelo redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj	-	pogosti
	pruritus	-	pogosti
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	-	občasni
	urtikarija	-	občasni
	preobčutljivostne reakcije na svetlobo	-	občasni*
	pemfigoid	-	občasni*
	hiperhidroza	-	občasni

MedDRA Razred organskega sistema	Neželjeni učinki	Pogostnost	
		Bisoprolol	Perindopril
	preobčutljivostne reakcije (srbenje, pordelost, izpuščaj)	redki	-
	poslabšanje psoriaze	-	redki*
	multiformni eritem	-	zelo redki
	alopecija	zelo redki	-
	antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo ali poslabšajo psoriaro oziroma povzročijo psoriaro podoben izpuščaj	zelo redki	-
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mišični krči	občasni	pogosti
	mišična oslabeledost	občasni	-
	artralgija	-	občasni*
	mialgija	-	občasni*
<b>Bolezni sečil</b>	ledvična insuficienca	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	zelo redki
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	erektilna disfunkcija	-	občasni
	motnje potence	redki	-
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija	pogosti	pogosti
	utrujenost	pogosti	-
	bolečina v prsih	-	občasni*
	splošno slabo počutje	-	občasni*
	periferni edem	-	občasni*
	zvišana telesna temperatura	-	občasni*
<b>Laboratorijske preiskave</b>	povečanje vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*
	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*
	povečanje vrednosti jetrnih encimov	redki	redki
	povečanje vrednosti bilirubina v krvi	-	redki
	povečanje vrednosti trigliceridov	redki	-
	zmanjšanje vrednosti hemoglobina in zmanjšanje vrednosti hematokrita (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	padec	-	občasni*

\* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj.  
 \*\*Ta simptoma se pojavita predvsem na začetku zdravljenja. Običajno sta blaga in pogosto izgineta v 1-2 tednih.

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko



šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Cosyrel pri ljudeh ni na voljo.

### **Bisoprolol**

#### Simptomi:

Najpogostejši znaki, ki jih ponavadi lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Doslej so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja bisoprolola (največji odmerek: 2000 mg) pri bolnikih s hipertenzijo in/ali koronarno boleznijo srca, pri katerih je prišlo do bradikardije in/ali hipotenzije. Vsi ti bolniki so okrevali. Občutljivost na velik enkratni odmerek bisoprolola je zelo različna med posamezniki. Zelo občutljivi na velik odmerek so verjetno bolniki s srčnim popuščanjem.

#### Zdravljenje:

Če pride do zaužitja prevelikega odmerka bisoprolola, zdravljenje prekinemo in bolniku zagotovimo podporno in simptomatsko zdravljenje. Omejeni podatki kažejo, da se bisoprolol zelo malo odstranjuje z dializo. Na osnovi pričakovanih farmakoloških učinkov in priporočil za druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba upoštevati naslednje splošne ukrepe, ko so ti klinično upravičeni.

*Bradikardija:* Bolniku dajte atropin intravensko. Če je odziv neustrezen, lahko previdno dodate izoprenalin ali drugo zdravilo s pozitivnim kronotropnim delovanjem. V nekaterih primerih bo lahko potrebna vstavitve transvenskega srčnega spodbujevalnika.

*Hipotenzija:* Bolniku dajte intravenske infuzije tekočin in vazopresorje. Koristen je lahko intravensko dan glukagon.

*AV blok (druge ali tretje stopnje):* Bolnike morate skrbno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali s transvensko vstavitvijo srčnega spodbujevalnika.

*Akutno poslabšanje srčnega popuščanja:* Bolniku dajte i.v. diuretike, zdravila s pozitivnim inotropnim delovanjem in vazodilatatorje.

*Bronhospazem:* Bolnika zdravite z bronhodilatatorji, kot so izoprenalin,  $\beta_2$ -simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

*Hipoglikemija:* Bolniku dajte i.v. glukozo.

### **Perindopril**

#### Simptomi:

O prevelikem odmerjanju zdravila pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

#### Zdravljenje:

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini, če so na voljo. Perindopril

lahko odstranite iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, druge kombinacije  
Oznaka ATC: C09BX02

#### Mehanizem delovanja

##### **Bisoprolol**

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1, ki nima niti intrinzične stimulativne aktivnosti niti pomembnejših učinkov na stabilizacijo membran. Ima le majhno afiniteto do receptorjev beta-2 gladkih mišic bronhijev in žil ter tudi do receptorjev beta-2, ki so udeleženi pri uravnavanju presnove. Pri bisoprololu zato običajno ne pričakujemo vpliva na upor v dihalnih poteh in presnovnih učinkov, ki jih uravnavajo receptorji beta-2. Njegova beta-1 selektivnost presega razpon terapevtskih odmerkov.

##### **Perindopril**

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze, encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kininaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, s čimer se poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

#### Farmakodinamični učinki

##### **Bisoprolol**

Bisoprolol nima pomembnih negativnih inotropnih učinkov.

Bisoprolol doseže največji učinek v 3–4 urah po uporabi. Razpolovni čas v plazmi znaša 10–12 ur, kar pri odmerjanju enkrat na dan zagotavlja 24-urni učinek.

Največji antihipertenzivni učinek bisoprolola običajno dosežemo po 2 tednih.

Pri akutnem zdravljenju bolnikov s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprolol zniža srčno frekvenco in zmanjša utripni volumen, s tem pa tudi minutni volumen srca ter porabo kisika. Pri kroničnem zdravljenju se sprva povečan periferni upor zmanjša. Med drugim kot možni mehanizem antihipertenzivnega učinka antagonistov adrenergičnih receptorjev beta navajajo tudi zmanjšanje plazemske aktivnosti renina.

Zaradi blokade srčnih adrenergičnih receptorjev beta bisoprolol zavre odziv na simpatoadrenergično aktivnost. To povzroči upočasnitev srčnega utripa in zmanjšanje kontraktilnosti, posledica česar je

zmanjšanje miokardne porabe kisika, kar je zaželeni učinek pri zdravljenju bolnikov z angino pectoris z osnovno koronarno srčno boleznijo.

## **Perindopril**

### *Hipertenzija:*

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

### *Srčno popuščanje:*

Perindopril zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

### Klinična učinkovitost in varnost

## **Bisoprolol**

V preskušanje CIBIS II je bilo vključenih 2.647 bolnikov, od tega jih je bilo 83 % (n = 2.202) uvrščenih v III. funkcijski razred po klasifikaciji NYHA in 17 % (n = 445) v IV. funkcijski razred po klasifikaciji NYHA. Bolniki so imeli stabilno simptomatsko sistolično srčno popuščanje (iztisni delež < 35 %, ugotovljen na osnovi ehokardiografije). Skupna umrljivost se je zmanjšala s 17,3 % na 11,8 % (relativno zmanjšanje za 34 %). Opazili so zmanjšanje števila nenadnih smrti (3,6 % v primerjavi s 6,3 %; relativno zmanjšanje za 44 %) in števila epizod srčnega popuščanja, ki so zahtevale bolnišnično oskrbo (12 % v primerjavi s 17,6 %; relativno zmanjšanje za 36 %). Pokazalo se je tudi pomembno izboljšanje funkcijskega statusa po klasifikaciji NYHA. V začetni fazi zdravljenja in pri titraciji bisoprolola so zabeležili sprejeme v bolnišnico zaradi bradikardije (0,53 %), hipotenzije (0,23 %) in akutne dekompenzacije (4,97 %), vendar pa ti niso bili pogostejši v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (0 %, 0,3 % oz. 6,74 %). V skupini bolnikov, ki je prejela bisoprolol, so v celotnem obdobju trajanja preskušanja zabeležili 20 primerov kapi s smrtnim izidom in invalidnostjo in 15 primerov v skupini, ki je prejela placebo.

Preskušanje CIBIS III je zajelo 1.010 bolnikov v starosti  $\geq 65$  let, z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem (razreda II ali III po klasifikaciji NYHA) in iztisnim deležem levega prekata  $\leq 35$  %, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev. Bolniki so najprej 6 mesecev prejeli samo bisoprolol ali samo enalapril, po tem uvodnem obdobju pa so od 6 do 24 mesecev prejeli kombinacijo bisoprolola in enalaprila.

V skupini, ki je prvih šest mesecev prejela samo bisoprolol, so zabeležili trend pogostejšega poslabšanja kroničnega srčnega popuščanja. Čeprav sta obe strategiji za uvajanje zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja ob zaključku študije pokazali podobno stopnjo sestavljenega primarnega izida umrljivosti in hospitalizacije (32,4 % v skupini, ki je najprej prejela bisoprolol, v primerjavi z 33,1 % v skupini, ki je najprej prejela enalapril), v analizi po protokolih niso dokazali neinferiornosti začetnega zdravljenja z bisoprololom v primerjavi z začetnim zdravljenjem z enalaprilom. Študija je pokazala, da je zdravljenje z bisoprololom primerno tudi za starejše bolnike z blago do zmerno obliko kroničnega srčnega popuščanja.

## **Perindopril**

### *Hipertenzija:*

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji od 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno od 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila povratni učinek ne nastopi.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

#### *Srčno popuščanje:*

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi 2,5-mg odmerek argininijevega perindoprilata pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

#### *Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo:*

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so jemali *terc*-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata), (n = 6.110) ali placebo (n = 6.108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravljenje v študiji poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni izid s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s *terc*-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata), enkrat na dan je privedlo do pomembnega absolutnega zmanjšanja poglavitnega sestavljenega rezultata za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, 95-odstotni interval zaupanja [9,4–28,6];  $P < 0,001$ ).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4-odstotnemu zmanjšanju relativnega tveganja za primarni izid (95-odstotni interval zaupanja [12,0–31,6];  $P < 0,001$ ) v primerjavi s placebom.

V naknadni analizi študije EUROPA je v podskupini bolnikov, zdravljenih z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, dodatek perindopriila antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (n = 3.789) v primerjavi z bolniki brez perindopriila (n = 3.745) izkazal pomembno absolutno zmanjšanje sestavljenega izida s srčno-žilno umrljivostjo, neusodnim miokardnim infarktom in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem, in sicer za 2,2 % (relativno zmanjšanje tveganja za 24 %, 95-odstotni interval zaupanja [9,5–36,4]).

#### *Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možgansko-žilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčno-žilnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno poškodbo ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zato zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi opazovani resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### *Pediatrična populacija:*

Podatkov o zdravilu Cosyrel pri otrocih ni na voljo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Cosyrel za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hipertenzije, ishemične koronarne bolezni arterij in stabilnega kroničnega srčnega popuščanja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Hitrost in obseg absorpcije bisoprolola oz. perindopрила iz zdravila Cosyrel se signifikantno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije bisoprolola in perindopрила, uporabljenih v monoterapiji.

### **Bisoprolol**

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se bisoprolol iz gastrointestinalnega trakta absorbira skoraj v celoti (> 90 %). Zaradi majhnega učinka prvega prehoda prek jeter (približno 10 %) je njegova absolutna biorazpoložljivost po peroralni uporabi približno 90-odstotna .

#### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg. Plazemska vezava bisoprolola na beljakovine je približno 30-odstotna.

#### Biotransformacija in izločanje

Bisoprolol se iz telesa odstranjuje po dveh poteh: 50 % se ga v jetrih pretvori v neaktivne presnovke, ki se izločijo skozi ledvice. Preostalih 50 % se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovni čas bisoprolola v plazmi znaša 10–12 ur, kar pri odmerjanju enkrat na dan zagotavlja 24-urni učinek.

#### Posebne populacije

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

Ker poteka izločanje v enakem obsegu skozi ledvica in jetra, odmerka pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali ledvično insuficienco ni treba prilagajati. Farmakokinetike zdravila pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in z okvaro delovanja jeter ali ledvic niso proučili. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (III. funkcijski razred po NYHA) so v primerjavi z zdravimi prostovoljci ravni bisoprolola v plazmi višje in razpolovni čas daljši. Največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je  $64 \pm 21$  ng/ml pri dnevnom odmerku 10 mg, razpolovni čas pa  $17 \pm 5$  ur.

## **Perindopril**

### Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vežava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, vendar je odvisna od koncentracije.

### Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3–4 urah. Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

### Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končna razpolovna doba nevezane frakcije znaša približno 17 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

### Linearnost

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

### Posebne populacije

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščanja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### **Bisoprolol**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnega odmerka in ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti/mutagenosti ali kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Bisoprolol v reprodukcijskih toksikoloških študijah ni imel vpliva na plodnost ali na splošno reproduktivno sposobnost.

Podobno kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol v velikih odmerkih povzročil toksičnost pri samicah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšana telesna teža) in embrionalno/fetalno toksičnost (večja pojavnost resorpcije, manjša porodna masa mladičev, zaostal telesni razvoj), vendar pa ni bil teratogen.

### **Perindopril**

V študijah o kronični peroralni toksičnosti (pri podganah in opicah) so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Reprodukcijske toksikološke študije (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki privedejo do njegovega odmrtja ali prirojenih

napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri podganjih samcih niti pri samicah. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali nikakršne kancerogenosti.

#### Ocena tveganja za okolje:

Zdravilo Cosyrel vsebuje znani učinkovini, bisoprolol in perindopril. Zdravilo Cosyrel bo predpisovano kot neposredna zamenjava posameznih odmerkov bisoprolola in perindopriila, zato ne bo prišlo do dodatne izpostavljenosti okolja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro:*

mikrokristalna celuloza PH 102 (E460)  
kalcijev karbonat (E170)  
predgelirani koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (E468)  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)  
magnezijev stearat (E572)  
natrijev karmelozat, premreženi (E468)

#### *Filmska obloga:*

glicerol (E422)  
hipromeloza (E464)  
makrogol 6000  
magnezijev stearat (E572)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Vsebnik iz polipropilena za tablete z 10 filmsko obloženimi tabletami: 24 mesecev.  
Vsebnik iz polipropilena za tablete z 28 ali s 30 filmsko obloženimi tabletami: 30 mesecev.  
Vsebnik iz polietilena velike gostote za tablete s 100 filmsko obloženimi tabletami: 30 mesecev.

Vsebnik za tablete z 10 filmsko obloženimi tabletami: po odprtju je potrebno zdravilo Cosyrel uporabiti v 20 dneh.

Vsebnik za tablete z 28 ali s 30 filmsko obloženimi tabletami: po odprtju je potrebno zdravilo Cosyrel uporabiti v 60 dneh.

Vsebnik za tablete s 100 filmsko obloženimi tabletami: po odprtju je potrebno zdravilo Cosyrel uporabiti v 100 dneh.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vsebnik za tablete z 10, 28 ali s 30 filmsko obloženimi tabletami: bel polipropilenski vsebnik za tablete, opremljen z zmanjševalcem pretoka iz polietilena majhne gostote in belim neprosojnim zamaškom s sušilnim gelom.

Vsebnik za tablete s 100 filmsko obloženimi tabletami: vsebnik za tablete iz polietilena velike gostote, opremljen z zamaškom iz polipropilena s sušilnim sredstvom.

Škatla z 1 vsebnikom z 10, 28, s 30 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Škatla s 3 vsebniki z 28 ali s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Škatla s 4 vsebniki s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02110/011-015, 025, 026

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. 2. 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 7. 2019