

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cosyrel 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία


## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg βισοπρολόλη φουμαρική (που αντιστοιχεί σε 8,49 mg βισοπρολόλη) και 10 mg περινδοπρίλη αργινίνη (που αντιστοιχεί σε 6,790 mg περινδοπρίλη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ μπεζ, επίμηκες, δύο στοιβάδων, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μήκους 10 mm και πλάτους 5,7 mm, χαραγμένο με την ένδειξη  στη μία όψη και «10/10» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cosyrel ενδείκνυται, ως θεραπεία υποκατάστασης, για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και/ή της σταθερής στεφανιαίας νόσου (σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης), σε ενήλικες ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με βισοπρολόλη και περινδοπρίλη όταν χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δόση.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Οι ασθενείς πρέπει να είναι σταθεροποιημένοι με βισοπρολόλη και περινδοπρίλη στην ίδια δόση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Ο σταθερός συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία.

Εάν απαιτείται μεταβολή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνει με τα μεμονωμένα συστατικά.

#### Ειδικός πληθυσμός

*Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)*

Το Cosyrel 10mg/10 mg δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται, ατομική τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά.

*Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)*

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι*

Το Cosyrel πρέπει να χορηγείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cosyrel σε παιδιά και εφήβους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, η χρήση σε παιδιά και εφήβους δεν συνιστάται.

## Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο Cosyrel πρέπει να λαμβάνεται σε μία ημερήσια δόση, το πρωί πριν από το γεύμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή κατά τη διάρκεια επεισοδίων μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ενδοφλέβια ινóτροπο θεραπεία
- Καρδιογενής καταπληξία (σοκ)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη)
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
- Φλεβοκομβικός αποκλεισμός
- Συμπτωματική βραδυκαρδία
- Συμπτωματική υπόταση
- Σοβαρό βρογχικό άσθμα ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Σοβαρές μορφές περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου ή σοβαρές μορφές συνδρόμου Raynaud
- Φαιοχρωμοκύττωμα μη θεραπευόμενο (βλ. παράγραφο 4.4)
- Μεταβολική οξέωση
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που συνδέεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Η ταυτόχρονη χρήση του Cosyrel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1)
- Ταυτόχρονη χρήση με σακουμιπριλ/βαλσαρτάνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού (βλ. παράγραφο 4.4)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

***Όλες οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση που συνδέονται με καθένα από τα συστατικά ισχύουν και για το Cosyrel.***

#### Υπόταση:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, για παράδειγμα λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς συσχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, πράγμα που αντικατοπτρίζεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης, η έναρξη της αγωγής και η προσαρμογή της δόσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμική νόσο ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν είναι απαραίτητο, πρέπει να λάβει διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική ανταπόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες μπορούν συνήθως να χορηγηθούν χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Σε ορισμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να συμβεί επιπρόσθετη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με την περινδοπρίλη. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν αποτελεί λόγο για τη διακοπή της αγωγής. Αν η υπόταση γίνει συμπτωματική, ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης ή σταδιακή διακοπή της αγωγής, χρησιμοποιώντας τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά, εάν κρίνεται απαραίτητο.

#### Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα:

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Cosyrel πρέπει αμέσως να διακόπτεται. Η αγωγή με τους β-αποκλειστές πρέπει να συνεχίζεται. Πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που τα αντιισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα στο λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, απαιτείται η χορήγηση της κατάλληλης επείγουσας θεραπείας. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αδρεναλίνης ή/και τη διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, όταν λαμβάνουν αναστολέα του MEA (βλ. παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του MEA. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν αξονική τομογραφία κοιλιακής χώρας ή υπερηχογράφημα ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του MEA. Το εντερικό αγγειοοίδημα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του MEA, οι οποίοι προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής με περινδοπρίλη. Εάν η αγωγή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι 36 ώρες από την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση των άλλων αναστολέων ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοτρίλη) και αναστολείς του MEA μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης όφελος-κίνδυνος, πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοτρίλη), σε ασθενείς υπό αγωγή με περινδοπρίλη.

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους):

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ηπατική ανεπάρκεια:

Σπάνια, οι αναστολείς του MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του MEA και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του MEA και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Φυλή:

Οι αναστολείς του MEA προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ό,τι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η περινδοπρίλη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

#### Βήχας:

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

#### Υπερκαλιαιμία:

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (>70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμετερόνη ή αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, κοτριμοξαζόλη γνωστή επίσης και ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συνδυασμός με λίθιο:

Ο συνδυασμός του λιθίου με την περινδοπρίλη γενικώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συνδυασμός με καλιοσυντηρητικά φάρμακα, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο:

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με καλιοσυντηρητικά φάρμακα, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο γενικώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Συνδυασμός με ανταγωνιστές ασβεστίου, αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I και αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν κεντρικά:

Ο συνδυασμός της βισοπρολόλης με ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης, με αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I και με αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν κεντρικά γενικώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διακοπή της αγωγής:

Η απότομη διακοπή της αγωγής με β-αποκλειστή πρέπει να αποφεύγεται, ιδίως σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, γιατί μπορεί να οδηγήσει σε παροδική επιδείνωση της κατάστασης της καρδιάς. Η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά, χρησιμοποιώντας τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά, ιδανικά

για ένα διάστημα δύο εβδομάδων ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ξεκινάει η αγωγή αντικατάστασης, εάν κρίνεται απαραίτητο.

#### Βραδυκαρδία:

Εάν, κατά τη διάρκεια της αγωγής, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μειωθεί κάτω από 50-55 παλμούς ανά λεπτό και ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που συνδέονται με βραδυκαρδία, τότε η δόση του Cosyrel πρέπει να τιτλοποιηθεί προς τα κάτω χρησιμοποιώντας τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά με την κατάλληλη δόση βισοπρολόλης.

#### Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού:

Δεδομένης της αρνητικής δρομότροπης δράσης τους, οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή στους ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

#### Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως ισχύει και για τους άλλους αναστολείς ΜΕΑ, η περινδοπρίλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αορτική στένωση ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Στηθάγγη Prinzmetal:

Οι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των στηθαγγικών επεισοδίων, σε ασθενείς που πάσχουν από στηθάγγη Prinzmetal. Η χρήση εκλεκτικών αποκλειστών των β1 αδρενεργικών υποδοχέων είναι δυνατή, σε ήπια περιστατικά, μόνο σε συνδυασμό με αγγειοδιασταλτικά.

#### Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, η ημερήσια δοσολογία του Cosyrel πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2). Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για τους ασθενείς αυτούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά από την έναρξη της αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Σε ορισμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού, οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αγωγή πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση δόσεων. Δεδομένου ότι η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι παράγοντας συνεισφοράς στα προαναφερθέντα, πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπευτικής αγωγής.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο, εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδίως όταν η περινδοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Μπορεί να χρειαστεί ελάττωση της δοσολογίας ή/και διακοπή του διουρητικού ή/και της περινδοπρίλης.

#### Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.3). Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ενισχυτικός παράγοντας. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι πιθανόν να εμφανιστεί και με ελάχιστες μόνο μεταβολές στην κρεατινίνη ορού ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας.

#### Μεταμόσχευση νεφρού:

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση της περινδοπρίλης αργινίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

#### Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL):

Σπανίως, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

#### Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Όπως και με τους υπόλοιπους β-αποκλειστές, η βισοπρολόλη μπορεί να αυξήσει τόσο την ευαισθησία προς αλλεργιογόνα, όσο και τη βαρύτητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Η αγωγή με επινεφρίνη δεν φέρνει πάντα την αναμενόμενη θεραπευτική δράση.

#### Ουδετεροπενία / Ακοκκιοκυτταραιμία / Θρομβοπενία / Αναιμία:

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Η περινδοπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως αν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες σε λίγες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν χρησιμοποιηθεί περινδοπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

#### Βρογχόσπασμος (Βρογχικό άσθμα, αποφρακτικές παθήσεις των πνευμόνων):

Στο βρογχικό άσθμα ή άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα, συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Περιστασιακά μπορεί να παρουσιασθεί σε ασθενείς με άσθμα αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όταν χορηγούνται β-αποκλειστές, οπότε η δόση των β-2 διεγερτών μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί.

#### Διαβητικοί ασθενείς:

Συνιστάται η προσεκτική χορήγηση του Cosyrel σε διαβητικούς ασθενείς με μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών γλυκόζης του αίματος. Μπορεί να συγκαλύπτονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας από τους β-αποκλειστές.

#### Αυστηρή νηστεία:

Συνιστάται να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που ακολουθούν αυστηρή νηστεία.

#### Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια:

Επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να εκδηλωθεί με β-αποκλειστές, ιδίως κατά την έναρξη της αγωγής.

#### Αναισθησία:

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, ο βήτα-αποκλεισμός μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών και την ισχαιμία του μυοκαρδίου κατά την επαγωγή και διασωλήνωση, και την μετεγχειρητική περίοδο. Προς το παρόν συνιστάται να συνεχιστεί η διατήρηση του β-αποκλεισμού περι-εγχειρητικά. Ο/Η αναισθησιολόγος πρέπει να γνωρίζει αν ακολουθείται θεραπεία βήτα-αποκλεισμού, εξαιτίας της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που έχουν σαν αποτέλεσμα βραδυαρρυθμίες, εξασθένηση της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας, και μείωση της αντανακλαστικής ικανότητας για την αντιστάθμιση της



απόλειας αίματος. Εάν κριθεί αναγκαίο να αποσυρθεί η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές πριν από την εγχείρηση, αυτή πρέπει να γίνεται σταδιακά και να ολοκληρώνεται περίπου 48 ώρες πριν την αναισθησία. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, η περινδοπρίλη μπορεί να παρεμποδίσει τον σχηματισμό αγγειοτενσίνης II, δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν εκδηλωθεί υπόταση που θεωρείται ότι οφείλεται σε αυτόν τον μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με την αύξηση του όγκου του αίματος.

#### Ψωρίαση:

Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση ή με ιστορικό ψωρίασης πρέπει να λαμβάνουν β-αποκλειστές μόνο μετά από προσεκτική εξέταση του ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου.

#### Φαιοχρωμοκύττωμα:

Σε ασθενείς με διαγνωσμένο φαιοχρωμοκύττωμα ή υποψία φαιοχρωμοκυτώματος, η βισοπρολόλη πρέπει πάντα να χορηγείται σε συνδυασμό με α-αποκλειστή.

#### Θυρεοτοξίκωση:

Όταν χορηγείται αγωγή με βισοπρολόλη, τα συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης μπορεί να συγκαλυφθούν.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Γενικά, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επομένως δεν συνιστάται η χρήση αυτών των προϊόντων.

#### Κύηση:

Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, ανάλογα με την περίπτωση, να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Καρδιακή ανεπάρκεια:

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με τη βισοπρολόλη στην αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με τις ακόλουθες παθήσεις και καταστάσεις:

- ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου I),
- σοβαρά διαταραγμένη νεφρική λειτουργία,
- σοβαρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία,
- περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια,
- συγγενής καρδιακή νόσος,
- αιμοδυναμικά σημαντική οργανική βαλβιδοπάθεια,
- έμφραγμα του μυοκαρδίου τους τελευταίους 3 μήνες.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ βισοπρολόλης και περινδοπρίλης σε μελέτη αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Παρακάτω παρέχονται μόνο πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα, οι οποίες είναι γνωστές σε ό,τι αφορά τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες τους:

#### *Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία:*

Κάποια φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: αλίσκρηνη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

### **Ταυτόχρονη χορήγηση που αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)**

#### *Αλίσκιρένη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση Cosyrel και αλίσκιρένης αντενδείκνυται σε διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή, λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

#### *Εξωσωματικές αγωγές:*

Οι εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θειική δεξτράνη, λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρών αντιδράσεων αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν μια τέτοια θεραπεία απαιτείται θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της χρησιμοποίησης μιας μεμβράνης αιμοκάθαρσης διαφορετικού τύπου ή ενός αντιυπερτασικού παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας.

#### *Σακουμπιτρίλη/Βαλσαρτάνη*

Η ταυτόχρονη χρήση της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και του MEA, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος. Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της περινδοπρίλης Η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### **Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση**

#### **Σχετικές με τη βισοπρολόλη**

*Αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση, όπως η κλονιδίνη και άλλα (μεθυλντόπα, μοξονιδίνη, ριλιμενιδίνη):* Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με κεντρική δράση μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια μειώνοντας τον κεντρικό συμπαθητικό τόνο (μειωμένη καρδιακή συχνότητα και καρδιακή παροχή, αγγειοδιαστολή). Η απότομη διακοπή, ιδίως πριν την τιτλοποίηση προς τα κάτω της δόσης του β-αποκλειστή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής της υπέρτασης (rebound).

*Ανταρρυθμικά φάρμακα τάξης I (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, φαινοτοΐνη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη):* Η δράση στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί και η αρνητική ινότροπος δράση να αυξηθεί.

*Ανταγωνιστές ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και σε μικρότερο βαθμό τύπου διλτιαζέμης:*

Αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε έντονη υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

#### **Σχετικές με την περινδοπρίλη**

#### *Αλίσκιρένη:*

Σε ασθενείς άλλων εκτός των διαβητικών ή των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξησης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

*Συγχορήγηση θεραπείας με αναστολέα του MEA και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης:*

Κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της ταυτόχρονης χορήγησης αναστολέων του MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χρήση θεραπείας μόνο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Έχει αναφερθεί, στη βιβλιογραφία, ότι, σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβήτη με βλάβη του οργάνου σε τελικό στάδιο, η συγχορήγηση θεραπείας με αναστολέα του

ΜΕΑ και με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης συνοδεύεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπής, υπερκαλιαμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χρήση θεραπείας μόνο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (συνδυάζοντας π.χ. αναστολέα του ΜΕΑ και ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις που καθορίζονται ατομικά, κάτω από στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης.

*Εστραμουστίνη:*

Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).

*Κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη):*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για υπερκαλιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. τριαμετέρη, αμιλοριδή...), κάλιο (άλατα):*

Υπερκαλιαμία (δυσνηκία θανατηφόρα), ειδικά σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία (αθροιστικές υπερκαλιαμικές επιδράσεις).

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση παρόλα αυτά ενδείκνυται, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Για τη χρήση με σπιρονολακτόνη σε καρδιακή ανεπάρκεια δείτε παρακάτω.

*Λίθιο:*

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Η συγχορήγηση της περινδοπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα του λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

### **Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή**

#### **Σχετικές με τη βισοπρολόλη και την περινδοπρίλη**

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνες, από το στόμα υπογλυκαιμικοί παράγοντες):*

Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η συγχορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνη, από το στόμα υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να προκαλέσει μια αυξημένη επίδραση στη μείωση της γλυκόζης του αίματος με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε πιο πιθανό να συμβεί κατά τις πρώτες εβδομάδες συγχορήγησης και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η ταυτόχρονη χορήγηση βισοπρολόλης με ινσουλίνη και από το στόμα αντιδιαβητικών φαρμάκων μπορεί να αυξήσει την επίδραση στη μείωση της γλυκόζης του αίματος. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση  $\geq 3$  g/ημέρα):*

Όταν το Cosyrel χορηγείται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλαδή ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικοί ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης της βισοπρολόλης και της περινδοπρίλης.

Επίσης, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

*Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιυπερτασικούς παράγοντες, αγγειοδιασταλτικά (όπως νιτρογλυκερίνη, άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά) ή με άλλα φάρμακα που δύνανται να μειώσουν την πίεση (π.χ.

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βαρβιτουρικά, φαινοθειαζίνες) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτασικής δράσης της περινδοπρίλης και της βισοπρολόλης.

#### *Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / Αντιψυχωσικά / Αναισθητικά:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση βισοπρολόλης με αναισθητικά μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και αύξηση του κινδύνου υπότασης.

#### *Συμπαθομιμητικά φάρμακα:*

Β-συμπαθομιμητικοί παράγοντες (π.χ. ισοπρεναλίνη, δοβουταμίνη): ο συνδυασμός με βισοπρολόλη μπορεί να μειώσει τη δράση και των δύο παραγόντων.

Συμπαθομιμητικοί παράγοντες που ενεργοποιούν τόσο τους β- όσο και τους α- αδρενεργικούς υποδοχείς (π.χ. νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη): ο συνδυασμός με βισοπρολόλη μπορεί να αποκαλύψει την α-αδρενεργική αγγειοσυσπαστική δράση αυτών των παραγόντων, προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωση της διαλείπουσας χωλότητας. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θεωρούνται πιο πιθανές με μη-εκλεκτικούς β-αποκλειστές.

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.

### **Σχετικές με τη βισοπρολόλη**

#### *Ανταγωνιστές ασβεστίου τύπου διυδροπυριδίνης, όπως φελοδιπίνη και αμλοδιπίνη:*

Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης και δεν μπορεί να αποκλειστεί η αύξηση του κινδύνου περαιτέρω επιδείνωσης της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

#### *Ανταρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη):*

Η δράση στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να αυξηθεί.

#### *Παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα:*

Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και τον κίνδυνο βραδυκαρδίας.

#### *Τοπικοί β-αποκλειστές (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες για τη θεραπεία του γλαυκώματος):*

Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να ενισχύσει τη συστηματική δράση της βισοπρολόλης.

#### *Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας:*

Μείωση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση του χρόνου κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

### **Σχετικές με την περινδοπρίλη**

#### *Μπακλοφένη:*

Αυξημένη αντιυπερτασική επίδραση. Να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να προσαρμόζεται η αντιυπερτασική δοσολογία, εάν είναι απαραίτητο.

#### *Μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά:*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα εκείνοι με μείωση του όγκου αίματος ή/και άλατος, μπορεί να εκδηλώσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μετά την έναρξη θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα υποτασικής δράσης μπορεί να περιοριστεί με τη διακοπή του διουρητικού, αυξάνοντας τον όγκο αίματος ή με την πρόσληψη αλάτων πριν από την έναρξη θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικές δόσεις περινδοπρίλης.

Κατά την αρτηριακή υπέρταση, όταν προηγούμενη διουρητική θεραπεία μπορεί να έχει προκαλέσει μείωση του όγκου αίματος/άλατος, είτε πρέπει να διακοπεί το διουρητικό πριν την έναρξη χορήγησης του αναστολέα του ΜΕΑ, περίπτωση κατά την οποία μπορεί στη συνέχεια να χορηγηθεί εκ νέου μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό, είτε πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ σε χαμηλή δόση και προοδευτικά να αυξηθεί.

Κατά τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με διουρητικό, η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να ξεκινά με πολύ χαμηλή δόση, πιθανά μετά τη μείωση της δόσης του συνδυαζόμενου μη καλιοσυντηρητικού διουρητικού.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης) πρέπει να παρακολουθείται κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ.

*Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (επλερενόνη, σπιρονολακτόνη):*

Με επλερενόνη ή σπιρονολακτόνη, σε δόσεις μεταξύ 12,5 mg και 50 mg την ημέρα και με χαμηλές δόσεις των αναστολέων ΜΕΑ:

Στην αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου II - IV (κατά NYHA) με κλάσμα εξώθησης <40% και με προηγούμενη αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ και διουρητικά της αγκύλης, υπάρχει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας δυνητικά θανατηφόρας, κυρίως σε περίπτωση παράβλεψης των συνταγογραφικών συστάσεων για αυτόν τον συνδυασμό.

Πριν την έναρξη χορήγησης του συνδυασμού, ελέγξτε την απουσία υπερκαλιαιμίας και νεφρικής δυσλειτουργίας.

Κατά την έναρξη της αγωγής, συνιστάται στενή παρακολούθηση της καλιαιμίας και της κρεατιναιμίας, μία φορά την εβδομάδα κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής και στη συνέχεια μία φορά κάθε μήνα.

Ρασεκαντοτρίλη:

Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ (π.χ. περινδοπρίλη) προκαλούν αγγειοοίδημα. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ρασεκαντοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας διάρροιας).

Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους)

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4)

**Ταυτόχρονη χορήγηση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη**

**Σχετικές με τη βισοπρολόλη**

*Μεφλοκίνη:*

Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας.

*Αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης (εκτός των αναστολέων της MAO-B):*

Αυξημένη υποτασική δράση των β-αποκλειστών, όπως επίσης κίνδυνος υπερτασικής κρίσης.

**Σχετικές με την περινδοπρίλη**

*Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη):*

Αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της διπεπτιδικής πεπτιδάσης IV (DPP-IV) από τη γλιπτίνη, σε ασθενείς σε συνδυασμένη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ.

*Χρυσός:*

Νιτριοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (sodium aurothiomalate) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση:

Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν για τα μεμονωμένα συστατικά, το Cosyrel δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.

## **Βισοπρολόλη**

Η βισοπρολόλη ασκεί φαρμακολογική δράση που μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση ή/και στο έμβρυο/νεογέννητο (μειωμένη διαπερατότητα του πλακούντα, που συνδέεται με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωρο τοκετό, ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να εκδηλωθούν στο έμβρυο και στο νεογέννητο. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπεία με β-αδρενεργικούς αποκλειστές είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται β-1-εκλεκτικοί αδρενεργικοί αποκλειστές.

Η βισοπρολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση παρά μόνο εάν είναι απολύτως αναγκαίο. Εάν η θεραπεία με βισοπρολόλη θεωρείται αναγκαία, πρέπει να παρακολουθούνται η μητροπλακούντιος αιματική ροή και η ανάπτυξη του εμβρύου. Σε περίπτωση επιβλαβών επιδράσεων στην κύηση ή στο έμβρυο πρέπει να εξετάζεται η λήψη εναλλακτικής θεραπείας. Το νεογέννητο πρέπει να παρακολουθείται στενά. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας αναμένονται μέσα στις 3 πρώτες ημέρες.

## **Περινδοπρίλη**

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν οδηγούν σε συμπεράσματα. Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, ανάλογα με την περίπτωση, να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Θηλασμός:

Το Cosyrel δεν συνιστάται κατά τη γαλουχία.

Δεν είναι γνωστό εάν η βισοπρολόλη απεκκρίνεται στο γάλα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται ο θηλασμός όταν χορηγείται βισοπρολόλη.

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδοπρίλη δεν συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή προώρων βρεφών.

### Γονιμότητα:

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση του Cosyrel.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Cosyrel δεν ασκεί άμεση επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, είναι όμως δυνατόν να εκδηλωθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, σε ορισμένους ασθενείς, λόγω της χαμηλής αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής ή κατά την αντικατάσταση της αγωγής καθώς και σε συνδυασμό με αλκοόλ.

Κατά συνέπεια, η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών μπορεί να διαταραχθεί.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:

Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα με τη βισοπρολόλη περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, υπόταση, κρύα άκρα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, εξασθένιση και κόπωση.

Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάματα που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και που παρατηρήθηκαν με την περινδοπρίλη είναι: κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, παραισθησία, οπτικές διαταραχές, εμβοές, υπόταση, βήχας, δύσπνοια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσγευσία, δυσπεψία, εξάνθημα, κνησμός, μυϊκές κράμπες και εξασθένιση.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή/και μετεγκριτικής χρήσης βισοπρολόλης ή περινδοπρίλης χορηγούμενες μεμονωμένα και έχουν καταταχθεί σύμφωνα με την ταξινόμηση MedDRA ανά οργανικό σύστημα και την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Βισοπρολόλη	Περινδοπρίλη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινίτιδα	Σπάνια	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ηωσινοφιλία	-	Όχι συχνή*
	Ακοκκιοκυτταραιμία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
	Πανκυτταροπενία	-	Πολύ σπάνια
	Λευκοπενία	-	Πολύ σπάνια
	Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
	Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
	Αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6PDH	-	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)	-	Όχι συχνή*
	Υπερκαλιαιμία, αναστρέψιμη με τη διακοπή	-	Όχι συχνή*
	Υπονατρίαμια	-	Όχι συχνή*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μεταβολές της διάθεσης	-	Όχι συχνή
	Διαταραχές του ύπνου	Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Κατάθλιψη	Όχι συχνή	-
	Εφιάλτες, Ψευδαισθήσεις	Σπάνια	-
	Σύγχυση	-	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία**	Συχνή	Συχνή
	Ζάλη**	Συχνή	Συχνή
	Ίλιγγος	-	Συχνή

	Δυσγευσία	-	Συχνή
	Παραισθησία	-	Συχνή
	Υπνηλία	-	Όχι συχνή*
	Συγκοπή	Σπάνια	Όχι συχνή*
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Οπτική διαταραχή	-	Συχνή
	Μειωμένη δακρύρροια (να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί φακούς επαφής)	Σπάνια	-
	Επιπεφυκίτιδα	Πολύ σπάνια	-
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Εμβοές	-	Συχνή
	Διαταραχές ακοής	Σπάνια	-
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Αίσθημα παλμών	-	Όχι συχνή*
	Ταχυκαρδία	-	Όχι συχνή*
	Βραδυκαρδία	Πολύ συχνή	-
	Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας	Συχνή	-
	Διαταραχές ΚΚ αγωγιμότητας	Όχι συχνή	-
	Αρρυθμία	-	Πολύ σπάνια
	Στηθάγχη	-	Πολύ σπάνια
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, πιθανά λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπόταση και εκδηλώσεις που σχετίζονται με την υπόταση	Συχνή	Συχνή
	Αίσθημα ψύχους ή μούδιασμα στα άκρα	Συχνή	-
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνή	-
	Αγγειίτιδα	-	Όχι συχνή*
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια πιθανά λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Βήχας	-	Συχνή
	Δύσπνοια	-	Συχνή
	Βρογχόσπασμος	Όχι συχνή	Όχι συχνή
	Ηωσινοφιλική πνευμονία	-	Πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	Κοιλιακό άλγος	Συχνή	Συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Συχνή	Συχνή
	Διάρροια	Συχνή	Συχνή
	Ναυτία	Συχνή	Συχνή
	Έμετος	Συχνή	Συχνή
	Δυσπεψία	-	Συχνή
	Ξηροστομία	-	Όχι συχνή
	Παγκρεατίτιδα	-	Πολύ σπάνια



<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική είτε χολοστατική (βλ. παράγραφο 4.4)	Σπάνια	Πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Εξάνθημα	-	Συχνή
	Κνησμός	-	Συχνή
	Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Όχι συχνή
	Κνίδωση	-	Όχι συχνή
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	-	Όχι συχνή*
	Πεμφιγοειδές	-	Όχι συχνή*
	Υπεριδρωσία	-	Όχι συχνή
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, έξαψη, εξάνθημα)	Σπάνια	-
	Επιδείνωσης ψωρίασης	-	Σπάνια*
	Πολύμορφο ερύθημα	-	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία	Πολύ σπάνια	-
	Οι β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ψωρίαση ή να προκαλέσουν εξάνθημα τύπου ψωρίασης	Πολύ σπάνια	-
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Μυϊκές κράμπες	Όχι συχνή	Συχνή
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνή	-
	Αρθραλγία	-	Όχι συχνή*
	Μυαλγία	-	Όχι συχνή*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Νεφρική ανεπάρκεια	-	Όχι συχνή
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-	Πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Στυτική δυσλειτουργία	-	Όχι συχνή
	Διαταραχές της σεξουαλικής ικανότητας	Σπάνια	-
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Εξασθένιση	Συχνή	Συχνή
	Κόπωση	Συχνή	-
	Θωρακικός πόνος	-	Όχι συχνή*
	Αίσθημα κακουχίας	-	Όχι συχνή*
	Περιφερικό οίδημα	-	Όχι συχνή*
	Πυρεξία	-	Όχι συχνή*
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Αύξηση ουρίας αίματος	-	Όχι συχνή*
	Αύξηση κρεατινίνης αίματος	-	Όχι συχνή*
	Αύξηση ηπατικών ενζύμων	Σπάνια	Σπάνια
	Αύξηση χολερυθρίνης αίματος	-	Σπάνια
	Αύξηση τριγλυκεριδίων	Σπάνια	-

	Μείωση της αιμοσφαιρίνης και μείωση του αιματοκρίτη (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνια
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	Πτώση	-	Όχι συχνή*

\* Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητα συμβάντα που εντοπίζονται μέσω αυτόματης αναφοράς

\*\*Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Είναι γενικά ήπια και υποχωρούν στις περισσότερες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια 1-2 εβδομάδων.

Περιστατικά του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) έχουν αναφερθεί με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ. Το SIADH μπορεί να θεωρηθεί ως μια πολύ σπάνια αλλά πιθανή επιπλοκή που σχετίζεται με τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

#### Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά των ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με Cosyrel στους ανθρώπους.

### **Βισοπρολόλη**

#### Συμπτώματα:

Γενικά, τα πιο συχνά σημεία που οφείλονται σε υπερδοσολογία β-αποκλειστών είναι βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και υπογλυκαιμία. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί λίγες μόνο περιπτώσεις υπερδοσολογίας με βισοπρολόλη (μέγιστη: 2.000 mg) σε ασθενείς που έπασχαν από υπέρταση ή/και στεφανιαία νόσο και εμφάνισαν βραδυκαρδία ή/και υπόταση. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν. Υπάρχει ευρεία ιδιοσυγκρασιακή διαφοροποίηση στην ευαισθησία στην εφάπαξ υψηλή δοσολογία της βισοπρολόλης και οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανώς πολύ ευαίσθητοι.

#### Αντιμετώπιση:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με βισοπρολόλη και η παροχή υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βισοπρολόλη δύσκολα διωλίζεται. Βάσει των αναμενόμενων φαρμακολογικών δράσεων και των συστάσεων για άλλους β-αποκλειστές, πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα γενικά μέτρα όταν είναι κλινικά επιβεβλημένο

**Βραδυκαρδία:** Ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης. Εάν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, μπορεί να χορηγείται με προσοχή ισοπρεναλίνη ή άλλος παράγοντας με θετικές χρονότροπες ιδιότητες. Κάτω από ορισμένες συνθήκες, μπορεί να είναι αναγκαία η διαφλέβια εισαγωγή βηματοδότη.

**Υπόταση:** Πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης μπορεί να είναι χρήσιμη.

**Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (δευτέρου ή τρίτου βαθμού):** Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να αντιμετωπίζονται με έγχυση ισοπρεναλίνης ή διαφλέβια εισαγωγή βηματοδότη.

**Οξεία επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας:** Ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών, ινοτρόπων παραγόντων, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

**Βρογχόσπασμος:** Χορήγηση βρογχοδιασταλτικής θεραπείας, όπως ισοπρεναλίνη, β2-συμπαθομιμητικά φάρμακα ή/και αμινοφυλλίνη.

**Υπογλυκαιμία:** Ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.

## ***Περindoπρίλη***

### Συμπτώματα:

Τα στοιχεία για την υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένα. Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

### Αντιμετώπιση:

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγχυσης αγγειοτενσίνης ΙΙ ή/και ενδοφλέβιας χορήγησης κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περindoπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4). Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του ΜΕΑ, άλλοι συνδυασμοί  
Κωδικός ATC: C09BX02

### Μηχανισμός δράσης

#### ***Βισοπρολόλη***

Η βισοπρολόλη είναι ένας υψηλής εκλεκτικότητας β1-αδρενεργικός αποκλειστής, χωρίς εγγενή διεγερτική και σχετική σταθεροποιητική των μεμβρανών δράση. Δείχνει χαμηλή συγγένεια μόνο με τους β2- υποδοχείς των λείων μυών των βρόγχων και των αγγείων, καθώς με τους β2- υποδοχείς που σχετίζονται με τη μεταβολική ρύθμιση. Συνεπώς, η βισοπρολόλη γενικότερα δεν αναμένεται να επηρεάζει την αντίσταση των αεροφόρων οδών και β2-διαμεσολαβούμενων μεταβολικών αποτελεσμάτων. Η εκλεκτικότητα στους β1 δεν περιορίζεται στο θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα.

## ***Περindoπρίλη***

Η περindoπρίλη είναι ένας αναστολέας του ενζύμου το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΜΕΑ). Το μετατρεπτικό ένζυμο ή κινάση είναι μία εξωπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης Ι στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτενσίνη ΙΙ, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί τη μείωση της αγγειοτενσίνης ΙΙ στο πλάσμα, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (μέσω αναστολής της αρνητικής ανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αφού το ΜΕΑ απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη, η αναστολή του ΜΕΑ επίσης οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλικρεΐνης-κινίνης (συνεπώς και ενεργοποίηση του συστήματος της προσταγλανδίνης). Είναι πιθανό αυτός ο μηχανισμός να συνεισφέρει στην επίδραση που έχουν οι αναστολείς του ΜΕΑ στη μείωση της πίεσης και να ευθύνεται μερικώς για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (π.χ. βήχας).

Η περindoπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περindoπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες δεν έδειξαν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ΜΕΑ in vitro.

### Φαρμακοδυναμικές δράσεις

#### ***Βισοπρολόλη***

Η βισοπρολόλη δεν ασκεί σημαντική αρνητική ινότροπη δράση.

Η μέγιστη δράση της βισοπρολόλης σημειώνεται 3-4 ώρες μετά τη χορήγηση. Λόγω της ημιπεριόδου ζωής 10-12 ωρών, η δράση της βισοπρολόλης διαρκεί 24 ώρες.

Η μέγιστη δράση της βισοπρολόλης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικότερα μετά από 2 εβδομάδες.

Κατά την οξεία χορήγηση σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο χωρίς χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η βισοπρολόλη μειώνει την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού και κατ' επέκταση την καρδιακή παροχή και την κατανάλωση οξυγόνου. Κατά τη χρόνια χορήγηση, μειώνεται η αρχικά αυξημένη περιφερειακή αντίσταση. Η μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα υποδηλώνεται ως μηχανισμός δράσης που ευθύνεται για την αντιυπερτασική δράση των β-αποκλειστών.

Η βισοπρολόλη μειώνει τη συμπαθομιμητική αδρενεργική ανταπόκριση, προκαλώντας αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής συχνότητας και συσταλτικότητας, προκαλώντας μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, επιθυμητή δράση στην περίπτωση στηθάγχης που συνδέεται με υποκείμενη στεφανιαία νόσο.

### ***Περινδοπρίλη***

#### *Υπέρταση:*

Η περινδοπρίλη είναι δραστική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπια, μέτρια, σοβαρή, ενώ παρατηρείται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η περινδοπρίλη μειώνει τις περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ως συνέπεια αυτού, αυξάνεται η περιφερειακή ροή του αίματος, χωρίς επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά κανόνα, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) συνήθως είναι αμετάβλητος.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### ***Βισοπρολόλη***

Συνολικά, 2.647 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη CIBIS II. Το 83% (n=2.202) ήταν κατηγορίας III κατά NYHA και το 17% (n=445) κατηγορίας IV κατά NYHA. Έπασχαν από σταθερή συμπτωματική συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης <35%, με βάση το ηχοκαρδιογράφημα). Η συνολική θνησιμότητα μειώθηκε από 17,3% σε 11,8% (σχετική μείωση 34%). Παρατηρήθηκε μείωση του αιφνίδιου θανάτου (3,6% έναντι 6,3%, σχετική μείωση 44%) και μείωση του αριθμού επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας που να απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο (12% έναντι 17,6%, σχετική μείωση 36%). Τέλος αποδείχθηκε σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας σύμφωνα με την ταξινόμηση NYHA. Κατά την εισαγωγή και την τιτλοποίηση της βισοπρολόλης, παρατηρήθηκαν νοσηλείες λόγω βραδυκαρδίας (0,53%), υπότασης (0,23%) και οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας (4,97%), αλλά δεν ήταν περισσότερο συχνές απ' ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (0%, 0,3% και 6,74%). Ο αριθμός των μοιραίων εγκεφαλικών επεισοδίων και εκείνων που προκαλούν αναπηρία κατά τη συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 20 στην ομάδα βισοπρολόλης και 15 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CIBIS III εντάχθηκαν 1.010 ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών με ήπια έως μέτρια χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ, κατηγορία II ή III κατά NYHA) και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 35\%$ , οι οποίοι δεν είχαν λάβει αγωγή στο παρελθόν με αναστολείς του ΜΕΑ, β-αποκλειστές ή αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης. Οι ασθενείς έλαβαν έναν συνδυασμό βισοπρολόλης και εναλαπρίλης για 6-24 μήνες μετά από αρχική αγωγή 6 μηνών είτε με βισοπρολόλη, είτε με εναλαπρίλη.

Υπήρχε μία τάση προς υψηλότερη συχνότητα επιδείνωσης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας όταν χρησιμοποιήθηκε η βισοπρολόλη ως αρχική αγωγή για 6 μήνες. Δεν αποδείχτηκε μη κατωτερότητα της βισοπρολόλης ως αρχικής θεραπείας έναντι της εναλαπρίλης ως αρχικής θεραπείας, στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση, αν και οι δύο στρατηγικές, όταν χρησιμοποιήθηκαν ως αγωγή έναρξης για την ΧΚΑ, έδειξαν παρόμοιο ποσοστό ως προς το πρωτεύον συνδυασμένο τελικό σημείο θανάτου και νοσηλείων κατά το πέρας της μελέτης (32,4% στην ομάδα που έλαβε αρχική αγωγή με βισοπρολόλη έναντι 33,1% στην ομάδα που έλαβε αρχική αγωγή με εναλαπρίλη). Η μελέτη αποδεικνύει ότι η βισοπρολόλη μπορεί επίσης να

χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια έως μέτρια βαρύτητα της νόσου.

## **Περινδοπρίλη**

### *Υπέρταση:*

Η περινδοπρίλη είναι δραστική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπια, μέτρια, σοβαρή, ενώ παρατηρείται μείωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η περινδοπρίλη μειώνει τις περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ως συνέπεια αυτού, αυξάνει η περιφερειακή ροή του αίματος χωρίς επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά κανόνα, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) συνήθως είναι αμετάβλητος.

Η αντιυπερτασική δραστηριότητα είναι μέγιστη στο διάστημα μεταξύ 4 έως 6 ωρών μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης και διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες: η επίδραση στη φάση ύφεσης είναι περίπου το 87-100% της επίδρασης στη φάση αιχμής.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνεται γρήγορα. Στους ασθενείς που αποκρίνονται στην αγωγή, η ομαλοποίηση επιτυγχάνεται μέσα σε ένα μήνα και παραμένει χωρίς την εμφάνιση ταχυφυλαξίας.

Η διακοπή της αγωγής δεν οδηγεί σε φαινόμενο υποτροπής (rebound effect).

Η περινδοπρίλη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Στον άνθρωπο, η περινδοπρίλη επιβεβαιωμένα επιδεικνύει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Βελτιώνει την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και μειώνει τον λόγο μέσου χιτώνα/αυλού των μικρών αρτηριών.

Η συνδυασμένη θεραπεία με θειαζιδικό διουρητικό έχει ως αποτέλεσμα συνέργεια αθροιστικού τύπου. Ο συνδυασμός αναστολέα του ΜΕΑ με θειαζιδικό μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που υφίσταται λόγω της αγωγής με το διουρητικό.

### *Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο:*

Η μελέτη EUROPA ήταν μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου κλινική μελέτη που διήρκεσε 4 χρόνια.

Τυχαιοποιήθηκαν 12.218 ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών σε 8 mg περινδοπρίλη tert-βουτυλαμίνη (που αντιστοιχεί σε 10mg περινδοπρίλης αργινίνης) (n=6.110) ή σε εικονικό φάρμακο (n=6.108).

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε στοιχεία στεφανιαίας νόσου χωρίς κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, το 90% των ασθενών είχε προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενη στεφανιαία επαναγγείωση. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία, που περιελάμβανε αναστολείς αιμοπεταλίων, υπολιπιδαιμικούς παράγοντες και β-αποκλειστές.

Το κύριο κριτήριο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη. Η αγωγή με 8mg περινδοπρίλη tert-βουτυλαμίνη (που αντιστοιχεί σε 10mg περινδοπρίλης αργινίνης) μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 1,9% (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20%, 95%CI [9,4 - 28,6] – p<0,001).

Στους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης, παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση κατά 2,2 % που αντιστοιχεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 22,4% (95%CI [12,0 - 31,6] – p<0.001) στο πρωτεύον τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σε υποομάδα ασθενών της μελέτης EUROPA, που έλαβαν β-αποκλειστές και οι οποίοι ορίστηκαν σε post-hoc ανάλυση, η προσθήκη περινδοπρίλης σε β-αποκλειστές (n=3.789) έδειξε σημαντική απόλυτη μείωση κατά 2,2% (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 24%, 95%CI [9,5 - 36,4]) συγκριτικά με τους β-αποκλειστές χωρίς την προσθήκη περινδοπρίλης (n=3.745), ως προς το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη μοιραίου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη.

### *Δεδομένα κλινικής μελέτης για τον διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):*

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές ή/και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης ή/και υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου, οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλίσκιρηνς σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρηνς από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρηνς από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του Cosyrel σε παιδιά.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει χορηγήσει μια ειδική για το προϊόν εξαίρεση για το Cosyrel σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, της ισχαιμικής στεφανιαίας νόσου και της σταθερής και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.2 Παιδιατρικός πληθυσμός).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το ποσοστό και ο βαθμός απορρόφησης της βισοπρολόλης και της περινδοπρόλης από το Cosyrel δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, αντίστοιχα, από το ποσοστό και τον βαθμό απορρόφησης της βισοπρολόλης και της περινδοπρίλης, όταν λαμβάνονται χωριστά ως μονοθεραπεία.

### ***Βισοπρολόλη***

#### Απορρόφηση

Η βισοπρολόλη απορροφάται σχεδόν πλήρως (>90%) από τη γαστρεντερική οδό και, λόγω του χαμηλού ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διόδου (σχεδόν 10%), η βιοδιαθεσιμότητά της είναι περίπου 90% μετά την από του στόματος χορήγηση.

#### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι 3,5 l/kg. Η σύνδεση της βισοπρολόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 30%.

#### Βιομετατροπή και απέκκριση

Η βισοπρολόλη αποβάλλεται από το σώμα με δύο τρόπους. Το 50% μεταβολίζεται από το ήπαρ σε αδρανείς μεταβολίτες, οι οποίοι στη συνέχεια απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται από τους νεφρούς χωρίς να μεταβολιστεί. Η συνολική κάθαρσή της είναι περίπου 15 l/h. Η ημιπερίοδος ζωής της στο πλάσμα για 10-12 ώρες δίνει 24ωρη επίδραση μετά τη χορήγησή της, μια φορά την ημέρα.

#### Ειδικόι πληθυσμοί

Η κινητική της βισοπρολόλης είναι γραμμική και ανεξάρτητη από την ηλικία.

Δεδομένου ότι η απέκκριση πραγματοποιείται από τους νεφρούς και το ήπαρ στον ίδιο βαθμό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA στάδιο III) τα επίπεδα της βισοπρολόλης στο πλάσμα είναι υψηλότερα και η ημιπερίοδος ζωής της παρατείνεται σε σύγκριση με

υγιείς εθελοντές. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, σε σταθερή κατάσταση, είναι  $64 \pm 21$  ng/ml, για ημερήσια δόση των 10 mg, ενώ η ημιπερίοδος ζωής είναι  $17 \pm 5$  ώρες.

### **Περινδοπρίλη**

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα.

#### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

#### Βιομετατροπή

Η περινδοπρίλη είναι ένα προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η περινδοπρίλη αργινίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση το πρωί πριν το φαγητό.

#### Απέκκριση

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

#### Γραμμικότητα

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

#### *Ειδικός πληθυσμός:*

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή της δόσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητό να γίνεται ανάλογα με τον βαθμό της δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης).

Η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 ml/min.

Η κινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται σε ασθενείς με κίρρωση: η ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### **Βισοπρολόλη**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας, η βισοπρολόλη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα ή σε άλλα γενικά αποτελέσματα αναπαραγωγής.

Όπως και άλλοι β-αποκλειστές, η βισοπρολόλη σε υψηλές δόσεις προκάλεσε μητρική τοξικότητα (μειωμένη πρόσληψη τροφής και μείωση του σωματικού βάρους) και εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα (αυξημένη συχνότητα επαναρρόφησης, μειωμένο βάρος γέννησης των νεογνών, καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη), αλλά δεν ήταν τερατογόνος.

#### **Περινδοπρίλη**

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (αρουραίοι και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιγόνο δράση σε μελέτες in vitro ή in vivo.

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (αρουραίοι, ποντικοί, κόνικλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κόνικλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η γονιμότητα δεν διαταράχθηκε ούτε σε αρσενικούς ούτε σε θηλυκούς αρουραίους.

Δεν έχει σημειωθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς.

#### Εκτίμηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου:

Το Cosyrel περιέχει γνωστές δραστικές ουσίες, τη βισοπρολόλη και την περινδοπρίλη. Το Cosyrel χορηγείται ως άμεση αντικατάσταση των μεμονωμένων δόσεων βισοπρολόλης και περινδοπρίλης, οπότε δεν υπάρχει αύξηση στην περιβαλλοντική έκθεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας :*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική PH 102 (E460)

Ανθρακικό ασβέστιο (E170)

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου A (E468)

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)

*Επικάλυψη λεπτού υμενίου:*

Γλυκερόλη (E422)

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Διοξειδίο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Διοξειδίο του σιδήρου ερυθρό (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Περιέκτης από πολυπροπυλένιο των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: 24 μήνες.

Περιέκτης από πολυπροπυλένιο των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: 30 μήνες.

Περιέκτης από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: 30 μήνες.

Περιέκτης των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Cosyrel πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 20 ημέρες.

Περιέκτης των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Cosyrel πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 60 ημέρες.

Περιέκτης των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Cosyrel πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 100 ημέρες.



#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης ή χειρισμού.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτης των 10 ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: λευκός περιέκτης δισκίων από πολυπροπυλένιο, που διαθέτει επιβραδυντή ροής από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας και λευκό αδιαφανές πώμα με ξηραντική γέλη.

Περιέκτης των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων: περιέκτης δισκίων από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, που διαθέτει πώμα από πολυπροπυλένιο με ξηραντική γέλη.

Κουτί του 1 περιέκτη των 10, 30 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κουτί των 3 περιεκτών των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κουτί των 4 περιεκτών των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Φραγκοκλησιάς 7

151 25 Μαρούσι

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

67586/13-9-2016

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13/9/2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{HH/EEEE}>

<{HH/MM/EEEE}>

<{HH μήνας EEEE}>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον ιστότοπο του ΕΟΦ.