

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosyrel 5 mg/5 mg compresse rivestite con film


2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 4,24 mg di bisoprololo) e 5 mg di perindopril arginina (equivalenti a 3,395 mg di perindopril).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, con linea di incisione, a doppio strato, di 8,3 mm di lunghezza e 4,5 mm di larghezza, incisa con '*' su un lato e '5/5' sull'altro.

La compressa con linea di incisione di Cosyrel 5 mg/5 mg può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cosyrel è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) e/o insufficienza cardiaca cronica stabile con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta, in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia usuale è una compressa una volta al giorno.

I pazienti devono essere stabilizzati con bisoprololo e perindopril allo stesso dosaggio per almeno 4 settimane. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Per pazienti stabilizzati con 2,5 mg di bisoprololo e 2,5 mg di perindopril: mezza compressa 5 mg/5 mg una volta al giorno.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

Popolazioni speciali

Danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 5 mg/5 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina come riportato nella tabella 1 sottostante:

Tabella 1: adeguamento della dose in caso di danno renale

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
-------------------------------------	-------------------------------

$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 5 mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Mezza compressa di Cosyrel 5 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non è necessario nessun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

Cosyrel deve essere somministrato in accordo alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosyrel nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

La compressa di Cosyrel deve essere assunta come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica e.v.
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Gravi forme di malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di Cosyrel con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le avvertenze e precauzioni d'impiego relative a ciascun componente sono applicabili a Cosyrel.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime

alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. Analoghe considerazioni devono essere adottate per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di perindopril. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o la graduale interruzione del trattamento, utilizzando i singoli componenti.

Ipersensibilità/angioedema:

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Cosyrel deve essere immediatamente sospeso. La terapia con beta-bloccanti deve essere continuata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che possa provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni, o con la chirurgia, ed i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Etnia:

Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Iperkaliemia:

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri medicinali associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con danno della funzionalità renale, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con litio:

L'associazione di litio e perindopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Associazione con calcio-antagonisti, medicinali antiaritmici di Classe I e medicinali antiipertensivi ad azione centrale:

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di Classe I e con medicinali antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento:

La brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere evitata, specialmente nei pazienti con ischemia cardiaca, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache. La posologia deve essere diminuita gradualmente, utilizzando i singoli componenti, idealmente in due settimane iniziando allo stesso tempo, se necessario, la terapia sostitutiva.

Bradycardia:

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50-55 battiti al minuto ed il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia, la dose di Cosyrel deve essere sottotitolata utilizzando i singoli componenti con una dose adeguata di bisoprololo.

Blocco AV di primo grado:

A causa dell'effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti che presentano un blocco atrio-ventricolare di primo grado.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come anche in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Angina di Prinzmetal:

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. L'uso di recettori adrenergici beta 1-bloccanti selettivi è possibile in casi lievi e solamente in combinazione con vasodilatatori.

Danno renale:

Nei casi di danno renale, la dose giornaliera di Cosyrel deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore danno della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nel rene singolo trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril possono rendersi necessarie.

Ipertensione renovascolare:

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuyente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Trapianto di rene:

Non vi sono dati sulla somministrazione di perindopril arginina in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso ed in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti ad un trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Come con altri beta-bloccanti, il bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre porta ad ottenere gli effetti terapeutici attesi.

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree):

In presenza di asma bronchiale o altre malattie croniche polmonari ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in associazione la terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, quando i beta-bloccanti sono utilizzati in pazienti affetti da asma, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto la dose di beta 2-stimolanti può essere aumentata.

Pazienti diabetici:

Si consiglia cautela quando si utilizza Cosyrel in pazienti affetti da diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori glicemici. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti.

Digiuno rigoroso:

Si consiglia cautela nei pazienti sottoposti a digiuno rigoroso.

Occlusione arteriosa periferica:

I sintomi possono aggravarsi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia.

Anestesia:

In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Si raccomanda che il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia assicurato durante il periodo postoperatorio. L'anestesista deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri medicinali che possono provocare bradiaritmia, attenuazione della tachicardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia.

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, questa deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Psoriasi:

Ai pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono essere somministrati beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

Feocromocitoma:

In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, il bisoprololo deve essere sempre somministrato con un bloccante del recettore alfa.

Tireotossicosi:

I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo.

Aldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

Gravidanza:

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca:

Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- danno della funzionalità renale grave,
- funzionalità epatica gravemente compromessa,
- cardiomiopatia restrittiva,
- malattia cardiaca congenita,
- malattia valvolare emodinamicamente significativa,
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi.

Eccipienti:

Livelli di sodio

Cosyrel contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio di interazione condotto su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione tra bisoprololo e perindopril. Di seguito sono riportate solamente le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali.

Farmaci che inducono iperkaliemia:

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Aliskiren:

L'uso concomitante di Cosyrel con aliskiren è controindicato nei pazienti diabetici o con danno renale per il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3).

Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Riferito al bisoprololo

Antiipertensivi ad azione centrale, come la clonidina ed altri (ad es. metildopa, moxonidina, rilmenidina):

L'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (riduzione del battito e dell'output cardiaco, vasodilatazione). Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo.

Medicinali antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disoperamide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato ed aumentato l'effetto inotropo negativo.

Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem:

Effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

E' stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es. mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

I pazienti che assumo co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un rischio maggiore di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio(sali):

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a danno renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei medicinali sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Riferito a bisoprololo e perindopril

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e antidiabetici orali può incrementare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno):

La somministrazione di Cosyrel simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e perindopril.

Inoltre, l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta ed un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:

L'uso concomitante con medicinali antiipertensivi, vasodilatatori (come nitroglicerina, altri nitrati o altri vasodilatatori) o di altri medicinali che hanno un potenziale effetto di riduzione della pressione arteriosa (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di effetti ipotensivi di perindopril e bisoprololo.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante con ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un incremento del rischio di ipotensione.

Simpaticomimetici:

Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici (ad es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici di questi agenti portando ad un incremento della pressione arteriosa e ad un'esacerbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con betabloccanti non selettivi.

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Riferito a bisoprololo

Calcio-antagonisti tipo diidropiridina quali felodipina e amlodipina:

L'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione e, in pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Medicinali parasimpaticomimetici:

L'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrioventricolare ed il rischio di insorgenza di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma):

L'uso concomitante può aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo.

Glicosidi digitalici:

Riduzione della frequenza cardiaca, incremento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Baclofene:

Aumento dell'effetto antiipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antiipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente. Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione < 40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della potassiemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Racecadotril:

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante da tenere in considerazione

Riferito a bisoprololo

Meflochina:

Incremento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B):

Incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.

Riferito a perindopril

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con un ACE inibitore, incluso perindopril.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Cosyrel non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato (riduce la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce e reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia) a carico del feto o del neonato).

Qualora fosse necessario il trattamento con agenti betabloccanti, è preferibile utilizzare agenti bloccanti specifici per l'adrenorecettore di tipo beta 1.

Non è raccomandato l'uso di bisoprololo durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita del feto.

In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere costantemente monitorato.

I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni.

Perindopril

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito dati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio.

A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento del trattamento con un ACE inibitore, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antiipertensiva alternativa con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Cosyrel non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Non è noto se il bisoprololo venga secreto nel latte materno. Per questo motivo, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di perindopril durante l'allattamento al seno, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o nati prematuri.

Fertilità:

Non vi sono dati clinici disponibili relativi agli effetti di Cosyrel sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosyrel non influisce direttamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione sanguigna bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcol. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente riportate con il bisoprololo includono cefalea, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia ed affaticamento.

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici ed osservate con il perindopril includono cefalea, capogiri, vertigini, parestesia, disturbi della vista, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, disgeusia, dispepsia, eruzioni cutanee, prurito, crampi muscolari e astenia.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con bisoprololo o perindopril, somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi in accordo alla classificazione MedDRA, sotto intervalli di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Perindopril
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Pancitopenia	-	Molto raro
	Leucopenia	-	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie endocrine	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro
	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti di umore	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	Non comune*
	Incubi, allucinazioni	Raro	-
	Confusione	-	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea**	Comune	Comune
	Capogiro**	Comune	Comune
	Vertigini	-	Comune

	Disgeusia	-	Comune
	Parestesia	-	Comune
	Sonnolenza	-	Non comune*
	Sincope	Raro	Non comune*
Patologie dell'occhio	Danni visivi	-	Comune
	Flusso lacrimale ridotto (da tenere in considerazione se il paziente usa le lenti)	Raro	-
	Congiuntivite	Molto raro	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Comune
	Disturbi dell'udito	Raro	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Bradicardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Molto raro
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	-
	Vasculite	-	Non comune*
	Rossore	-	Raro*
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo	Non comune	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune

	Dispepsia	-	Comune
	Secchezza della bocca	-	Non comune
	Pancreatite	-	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Comune
	Angioedema del viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
	Orticaria	-	Non comune
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, rash)	Raro	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*
	Eritema multiforme	-	Molto raro
	Alopecia	Molto raro	-
	I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi	Molto raro	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Debolezza muscolare	Non comune	-
	Artralgia	-	Non comune*
	Mialgia	-	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Comune
	Insufficienza renale acuta	-	Raro
	Anuria/Oliguria	-	Raro*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Impotenza	Raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore al petto	-	Non comune*
	Malessere	-	Non comune*
	Edema periferico	-	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*

	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
	Aumento della bilirubina nel sangue	-	Raro
	Aumento dei trigliceridi	Raro	-
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*

* La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee

** Questi sintomi occorrono in modo particolare all'inizio della terapia. Generalmente sono di media entità e spesso scompaiono entro 1-2 settimane

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni in merito al sovradosaggio di Cosyrel nell'uomo.

Bisoprololo

Sintomi:

Generalmente i segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg) in pazienti con ipertensione e/o malattia cardiaca coronarica, nei quali sono state osservate bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

Trattamento:

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è fortemente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradycardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, medicinali beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Perindopril

Sintomi:

Sono disponibili dati limitati in caso di sovradosaggio per l'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Trattamento:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di cloruro di sodio soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ace-inibitori, altre combinazioni.
Codice ATC: C09BX02.

Meccanismo di azione

Bisoprololo

Il bisoprololo è un agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca di stimolazione e relativa stabilizzazione di membrana. Presenta solamente una bassa affinità per il recettore beta 2 della muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi, come anche per i recettori beta 2 che intervengono nella regolazione metabolica. Pertanto, generalmente non è atteso che il bisoprololo possa influenzare la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici beta 2-mediati. La sua beta 1-selettività si estende oltre il range di dosaggio terapeutico.

Perindopril

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (enzima di conversione dell'angiotensina - ACE). L'enzima di conversione, o chininasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi kallikrein-chinino circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione degli ACE-inibitori di abbassamento della pressione sanguigna e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti indesiderati (ad es. la tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano l'inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*.

Effetti di farmacodinamica

Bisoprololo

Il bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi.

Il bisoprololo raggiunge i suoi massimi effetti 3-4 ore dopo la somministrazione. A causa dell'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore.

Gli effetti massimi di abbassamento della pressione del sangue del bisoprololo sono generalmente raggiunti dopo 2 settimane.

Nella somministrazione acuta nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la portata cardiaca ed il consumo di ossigeno del cuore. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce. La diminuzione dell'attività della renina plasmatica si propone come un meccanismo di azione alla base dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti.

Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Ciò si traduce in una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato nel caso di angina associata con sottostante malattia coronarica.

Perindopril

Iperensione:

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di regola aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente inalterato.

Insufficienza cardiaca:

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

Efficacia e sicurezza clinica

Bisoprololo

Un totale di 2.647 pazienti sono stati inclusi nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in classe NYHA III ed il 17% (n = 445) era in classe NYHA IV. I pazienti avevano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione < 35%, sulla base dell'ecocardiogramma). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione della morte improvvisa (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) ed un ridotto numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedevano il ricovero ospedaliero (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento dello stato funzionale secondo la classificazione NYHA. Durante l'avvio della terapia e la titolazione del bisoprololo, è stato osservato il ricovero ospedaliero a causa di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma l'incidenza non è stata più frequente rispetto al gruppo placebo (0%, 0,3 % e 6,74%). Il numero di infarti fatali ed invalidanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo del bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti, o sartani. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6 - 24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril.

C'è stata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale a 6 mesi. La non inferiorità del primo trattamento con bisoprololo rispetto al primo trattamento con enalapril non è stata dimostrata nelle analisi per-protocollo, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento CHF hanno mostrato un tasso simile di morte e ricovero in ospedale come endpoint primario combinato alla fine dello studio (32,4% nel gruppo del bisoprololo rispetto al 33,1% nel gruppo enalapril, popolazione per-protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Perindopril

Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il GFR è di solito invariato.

L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa il 87-100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono la normalizzazione è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento diuretico.

Insufficienza cardiaca

Studi in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

Diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra,

Riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali,

Aumento della portata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi comparativi, la prima somministrazione di 2,5 mg di perindopril arginina in pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non è stata associata ad una riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con malattia coronarica stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110) o in un gruppo trattato con il placebo (n = 6.108).

La popolazione dello studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, tra cui gli inibitori piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina

(equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha comportato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) nell'endpoint primario.

In un sottogruppo di pazienti trattati con beta-bloccanti facenti parte dello studio EUROPA, definito in un'analisi post-hoc, l'aggiunta di perindopril ai beta-bloccanti ($n = 3789$) ha mostrato una riduzione significativa assoluta del 2,2% (riduzione del rischio relativo del 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) rispetto ai beta-bloccanti senza perindopril ($n = 3745$), rispetto alla combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e/o arresto cardiaco non fatale con rianimazione riuscita.

Dati da studi clinici per il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due ampi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan ALone ed in combinazione con Ramipril Globale Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'impiego in combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambi. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica:

Non sono disponibili dati con Cosyrel nei bambini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga specifica di prodotto per Cosyrel per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento della malattia ischemica coronarica stabile e insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità ed il grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril in Cosyrel non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril quando assunti da soli in monoterapia.

Bisoprololo

Assorbimento

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente ($> 90\%$) dal tratto gastrointestinale e, a causa del suo ridotto metabolismo di primo passaggio nel fegato (approssimativamente 10%), ha un'elevata biodisponibilità dopo la somministrazione orale, pari approssimativamente al 90%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, inalterato. La clearance totale è di circa 15 l/ora. L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Popolazioni speciali

La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età.

Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno della funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o renale non è stata studiata. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto a quanto osservato nei volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64 ± 21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

Perindopril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

Biotrasformazione

Il perindopril è un pro-farmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come metabolita perindoprilato attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità

È stata dimostrata una proporzionalità lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Popolazioni speciali:

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale è opportuno a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bisoprololo

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base agli studi convenzionali condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva il bisoprololo non ha avuto effetti sulla fertilità o altri risultati generali sulla riproduzione.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

Perindopril

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile.

Nessuna mutagenicità è stata osservata né in vitro né in vivo.

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato alcun segno di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti nei roditori e conigli: sono stati osservati lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti in ratti e topi.

Valutazione del rischio ambientale:

Cosyrel contiene sostanze attive conosciute, il bisoprololo ed il perindopril. Cosyrel sarà prescritto come terapia diretta sostitutiva rispetto a singole dosi di bisoprololo e perindopril, pertanto non ci sarà alcun aumento dell'esposizione ambientale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina PH 102 (E460)

Calcio carbonato (E170)

Amido di mais pregelatinizzato

Sodio amido glicolato di tipoA (E468)

Silice anidra colloidale (E551)

Magnesio stearato (E572)

Sodio croscarmellosso (E468)

Film di rivestimento della compressa:

Glicerolo (E422)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E572)

Titanio biossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore per compresse in polipropilene da 10 compresse rivestite con film: 24 mesi.

Contenitore per compresse in polipropilene da 28 o 30 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità da 100 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse da 10 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 20 giorni.

Contenitore per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 60 giorni.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione e la manipolazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse da 10, 28 o 30 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polipropilene bianco, munito di un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità e di un tappo opaco bianco contenente un gel essiccante.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polietilene ad alta densità munito di un tappo in polipropilene contenente un essiccante.

Confezione da 1 contenitore per compresse da 10, 28, 30 o 100 compresse rivestite con film.

Confezione da 3 contenitori per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film.

Confezione da 4 contenitori per compresse da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044256016 -"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256218x -"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256028 -"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256220 -"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256131 -"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256030-"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in contenitore Hdpe

AIC n. 044256143-"5mg/5mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosyrel 5 mg/10 mg compresse rivestite con film


2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 4,24 mg di bisoprololo) e 10 mg di perindopril arginina (equivalenti a 6,790 mg di perindopril).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, con linea di incisione, a doppio strato, di 9,8 mm di lunghezza e 5,4 mm di larghezza, incisa con '*' su un lato e '5/10' sull'altro.

La compressa con linea di incisione di Cosyrel 5 mg/10 mg può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cosyrel è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia usuale è una compressa una volta al giorno.

I pazienti devono essere stabilizzati con bisoprololo e perindopril allo stesso dosaggio per almeno 4 settimane. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Per pazienti stabilizzati con 2,5 mg di bisoprololo e 5 mg di perindopril: mezza compressa 5 mg/10 mg una volta al giorno.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

Popolazioni speciali

Danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 5 mg/10 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina come riportato nella tabella 1 sottostante:

Tabella 1: adeguamento della dose in caso di danno renale

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 5 mg/10 mg

Cl _{CR} < 60	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti
-----------------------	---

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non è necessario nessun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

Cosyrel deve essere somministrato in accordo alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosyrel nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

La compressa di Cosyrel deve essere assunta come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica e.v.
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Gravi forme di malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di Cosyrel con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le avvertenze e precauzioni d'impiego relative a ciascun componente sono applicabili a Cosyrel.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con

insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. Analoghe considerazioni devono essere adottate per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di perindopril. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o la graduale interruzione del trattamento, utilizzando i singoli componenti.

Ipersensibilità/angioedema:

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Cosyrel deve essere immediatamente sospeso. La terapia con beta-bloccanti deve essere continuata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che possa provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni, o con la chirurgia, ed i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Etnia:

Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Iperkaliemia:

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri medicinali associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con danno della funzionalità renale, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con litio:

L'associazione di litio e perindopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Associazione con calcio-antagonisti, medicinali antiaritmici di Classe I e medicinali antiipertensivi ad azione centrale:

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di Classe I e con medicinali antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento:

La brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere evitata, specialmente nei pazienti con ischemia cardiaca, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache. La posologia deve essere diminuita gradualmente, utilizzando i singoli componenti, idealmente in due settimane iniziando allo stesso tempo, se necessario, la terapia sostitutiva.

Bradycardia:

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50-55 battiti al minuto ed il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia, la dose di Cosyrel deve essere sottotitolata utilizzando i singoli componenti con una dose adeguata di bisoprololo.

Blocco AV di primo grado:

A causa dell'effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti che presentano un blocco atrio-ventricolare di primo grado.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come anche in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Angina di Prinzmetal:

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. L'uso di recettori adrenergici beta 1-bloccanti selettivi è possibile in casi lievi e solamente in combinazione con vasodilatatori.

Danno renale:

Nei casi di danno renale, la dose giornaliera di Cosyrel deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un ulteriore danno della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nel rene singolo trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare progressiva, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril possono rendersi necessarie.

Iperensione renovascolare:

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuyente. In pazienti con stenosi

unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Trapianto di rene:

Non vi sono dati sulla somministrazione di perindopril arginina in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso ed in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti ad un trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Come con altri beta-bloccanti, il bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre porta ad ottenere gli effetti terapeutici attesi.

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree):

In presenza di asma bronchiale o altre malattie croniche polmonari ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in associazione la terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, quando i beta-bloccanti sono utilizzati in pazienti affetti da asma, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto la dose di beta 2-stimolanti può essere aumentata.

Pazienti diabetici:

Si consiglia cautela quando si utilizza Cosyrel in pazienti affetti da diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori glicemici. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti.

Digiuno rigoroso:

Si consiglia cautela nei pazienti sottoposti a digiuno rigoroso.

Occlusione arteriosa periferica:

I sintomi possono aggravarsi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia.

Anestesia:

In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Si raccomanda che

il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia assicurato durante il periodo postoperatorio. L'anestesista deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri medicinali che possono provocare bradiaritmia, attenuazione della tachicardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia.

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, questa deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Psoriasi:

Ai pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono essere somministrati beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

Feocromocitoma:

In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, il bisoprololo deve essere sempre somministrato con un bloccante del recettore alfa.

Tireotossicosi:

I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo.

Aldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

Gravidanza:

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca:

Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- danno della funzionalità renale grave,
- funzionalità epatica gravemente compromessa,
- cardiomiopatia restrittiva,
- malattia cardiaca congenita,
- malattia valvolare emodinamicamente significativa,
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi.

Eccipienti:

Livelli di sodio

Cosyrel contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, privo cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio di interazione condotto su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione tra bisoprololo e perindopril. Di seguito sono riportate solamente le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali.

Farmaci che inducono iperkaliemia:

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Aliskiren:

L'uso concomitante di Cosyrel con aliskiren è controindicato nei pazienti diabetici o con danno renale per il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3).

Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina a dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Riferito al bisoprololo

Antiipertensivi ad azione centrale, come la clonidina ed altri (ad es. metildopa, moxonidina, rilmenidina):

L'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (riduzione del battito e dell'output cardiaco, vasodilatazione). Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo.

Medicinali antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disoperamide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato ed aumentato l'effetto inotropo negativo.

Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem:

Effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren,

è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

E' stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es. mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

I pazienti che assumo co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un rischio maggiore di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio (sali):

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a danno renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei medicinali sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Riferito a bisoprololo e perindopril

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e antidiabetici orali può incrementare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno):

La somministrazione di Cosyrel simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e perindopril.

Inoltre, l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta ed un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:

L'uso concomitante con medicinali antiipertensivi, vasodilatatori (come nitroglicerina, altri nitrati o altri vasodilatatori) o di altri medicinali che hanno un potenziale effetto di riduzione della pressione arteriosa (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di effetti ipotensivi di perindopril e bisoprololo.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante con ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un incremento del rischio di ipotensione.

Simpaticomimetici:

Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici (ad es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici di questi agenti portando ad un incremento della pressione arteriosa e ad un'esacerbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con betabloccanti non selettivi.

Gli agenti simpatico mimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Riferito a bisoprololo

Calcio-antagonisti tipo diidropiridina quali felodipina e amlodipina:

L'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione e, in pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Medicinali parasimpaticomimetici:

L'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrioventricolare ed il rischio di insorgenza di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma):

L'uso concomitante può aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo.

Glicosidi digitalici:

Riduzione della frequenza cardiaca, incremento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Baclofene:

Aumento dell'effetto antiipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antiipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE

inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente. Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione < 40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della potassiemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Racecadotril:

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante da tenere in considerazione

Riferito a bisoprololo

Meflochina:

Incremento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B):

Incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.

Riferito a perindopril

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con un ACE inibitore, incluso perindopril.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Cosyrel non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato (riduce la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce e reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia) a carico del feto o del neonato). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti betabloccanti, è preferibile utilizzare agenti bloccanti specifici per l'adrenorecettore di tipo beta1.

Non è raccomandato l'uso di bisoprololo durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita del feto.

In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere costantemente monitorato.

I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni.

Perindopril

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito dati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio.

A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento del trattamento con un ACE inibitore, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antiipertensiva alternativa con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Cosyrel non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Non è noto se il bisoprololo venga secreto nel latte materno. Per questo motivo, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di perindopril durante l'allattamento al seno, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o nati prematuri.

Fertilità:

Non vi sono dati clinici disponibili relativi agli effetti di Cosyrel sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosyrel non influisce direttamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione sanguigna bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcol. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente riportate con il bisoprololo includono cefalea, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia ed affaticamento.

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici ed osservate con il perindopril includono cefalea, capogiri, vertigini, parestesia, disturbi della vista, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, disgeusia, dispepsia, eruzioni cutanee, prurito, crampi muscolari e astenia.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con bisoprololo o perindopril, somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi in accordo alla classificazione MedDRA, sotto intervalli di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Perindopril
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Pancitopenia	-	Molto raro
	Leucopenia	-	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti di umore	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	Non comune*
	Incubi, allucinazioni	Raro	-
	Confusione	-	Molto raro
	Cefalea**	Comune	Comune
	Capogiro**	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini	-	Comune
	Disgeusia	-	Comune
	Parestesia	-	Comune
	Sonnolenza	-	Non comune*
	Sincope	Raro	Non comune*

Patologie dell'occhio	Danni visivi	-	Comune
	Flusso lacrimale ridotto (da tenere in considerazione se il paziente usa le lenti)	Raro	-
	Congiuntivite	Molto raro	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Comune
	Disturbi dell'udito	Raro	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Bradicardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Molto raro
	Angina pectoris	-	Molto raro
Patologie vascolari	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	-
	Vasculite	-	Non comune*
	Rossore	-	Raro*
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Secchezza della bocca	-	Non comune
Patologie	Pancreatite	-	Molto raro
	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere	Raro	Molto raro

epatobiliari	paragrafo 4.4)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Comune
	Angioedema del viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
	Orticaria	-	Non comune
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, rash)	Raro	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*
	Eritema multiforme	-	Molto raro
	Alopecia	Molto raro	-
I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi	Molto raro	-	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Debolezza muscolare	Non comune	-
	Artralgia	-	Non comune*
	Mialgia	-	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Comune
	Insufficienza renale acuta	-	Raro
	Anuria/Oliguria	-	Raro*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Impotenza	Raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore al petto	-	Non comune*
	Malessere	-	Non comune*
	Edema periferico	-	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
	Aumento della bilirubina nel sangue	-	Raro
	Aumento dei trigliceridi	Raro	-
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito (vedere	-	Molto raro

	paragrafo 4.4)		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*

* La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee

** Questi sintomi occorrono in modo particolare all'inizio della terapia. Generalmente sono di media entità e spesso scompaiono entro 1-2 settimane

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni in merito al sovradosaggio di Cosyrel nell'uomo.

Bisoprololo

Sintomi:

Generalmente i segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg) in pazienti con ipertensione e/o malattia cardiaca coronarica, nei quali sono state osservate bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

Trattamento:

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è fortemente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, medicinali beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Perindopril

Sintomi:

Sono disponibili dati limitati in caso di sovradosaggio per l'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Trattamento:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di cloruro di sodio soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ace-inibitori, altre combinazioni.
Codice ATC: C09BX02.

Meccanismo di azione

Bisoprololo

Il bisoprololo è un agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca di stimolazione e relativa stabilizzazione di membrana. Presenta solamente una bassa affinità per il recettore beta 2 della muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi, come anche per i recettori beta 2 che intervengono nella regolazione metabolica. Pertanto, generalmente non è atteso che il bisoprololo possa influenzare la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici beta 2-mediati. La sua beta 1-selettività si estende oltre il range di dosaggio terapeutico.

Perindopril

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (enzima di conversione dell'angiotensina - ACE). L'enzima di conversione, o chininasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi kallikrein-chinino circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione degli ACE-inibitori di abbassamento della pressione sanguigna e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti indesiderati (ad es. la tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano l'inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*.

Effetti di farmacodinamica

Bisoprololo

Il bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi.

Il bisoprololo raggiunge i suoi massimi effetti 3-4 ore dopo la somministrazione. A causa dell'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore.

Gli effetti massimi di abbassamento della pressione del sangue del bisoprololo sono generalmente raggiunti dopo 2 settimane.

Nella somministrazione acuta nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la portata cardiaca ed il consumo di

ossigeno del cuore. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce. La diminuzione dell'attività della renina plasmatica si propone come un meccanismo di azione alla base dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti.

Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Ciò si traduce in una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato nel caso di angina associata con sottostante malattia coronarica.

Perindopril

Ipertensione:

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di regola aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente inalterato.

Efficacia e sicurezza clinica

Bisoprololo

Un totale di 2.647 pazienti sono stati inclusi nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in classe NYHA III ed il 17% (n = 445) era in classe NYHA IV. I pazienti avevano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione < 35%, sulla base dell'ecocardiogramma). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione della morte improvvisa (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) ed un ridotto numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedevano il ricovero ospedaliero (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento dello stato funzionale secondo la classificazione NYHA. Durante l'avvio della terapia e la titolazione del bisoprololo, è stato osservato il ricovero ospedaliero a causa di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma l'incidenza non è stata più frequente rispetto al gruppo placebo (0%, 0,3 % e 6,74%). Il numero di infarti fatali ed invalidanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo del bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti, o sartani. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6 - 24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril.

C'è stata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale a 6 mesi. La non inferiorità del primo trattamento con bisoprololo rispetto al primo trattamento con enalapril non è stata dimostrata nelle analisi per-protocollo, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento CHF hanno mostrato un tasso simile di morte e ricovero in ospedale come endpoint primario combinato alla fine dello studio (32,4% nel gruppo del bisoprololo rispetto al 33,1% nel gruppo enalapril, popolazione per-protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Perindopril

Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il GFR è di solito invariato. L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa il 87-100% dell'effetto di picco. La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono la normalizzazione è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachifilassi. L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo. Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie. Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento diuretico.

Pazienti con malattia coronarica stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110) o in un gruppo trattato con il placebo (n = 6.108).

La popolazione dello studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, tra cui gli inibitori piastinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha comportato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) nell'endpoint primario.

In un sottogruppo di pazienti trattati con beta-bloccanti facenti parte dello studio EUROPA, definito in un'analisi post-hoc, l'aggiunta di perindopril ai beta-bloccanti (n = 3789) ha mostrato una riduzione significativa assoluta del 2,2% (riduzione del rischio relativo del 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) rispetto ai beta-bloccanti senza perindopril (n = 3745), rispetto alla combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e/o arresto cardiaco non fatale con rianimazione riuscita.

Dati da studi clinici per il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due ampi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan ALone ed in combinazione con Ramipril Globale Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'impiego in combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambi. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica:

Non sono disponibili dati con Cosyrel nei bambini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga specifica di prodotto per Cosyrel per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento della malattia ischemica coronarica stabile e insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità ed il grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril in Cosyrel non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril quando assunti da soli in monoterapia.

Bisoprololo

Assorbimento

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente (> 90%) dal tratto gastrointestinale e, a causa del suo ridotto metabolismo di primo passaggio nel fegato (approssimativamente 10%), ha un'elevata biodisponibilità dopo la somministrazione orale, pari approssimativamente al 90%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, inalterato. La clearance totale è di circa 15 l/ora. L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Popolazioni speciali

La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età.

Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno della funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o renale non è stata studiata. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto a quanto osservato nei volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64 ± 21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

Perindopril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

Biotrasformazione

Il perindopril è un pro-farmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come metabolita perindoprilato attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità

È stata dimostrata una proporzionalità lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Popolazioni speciali:

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale è opportuno a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bisoprololo

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base agli studi convenzionali condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva il bisoprololo non ha avuto effetti sulla fertilità o altri risultati generali sulla riproduzione.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

Perindopril

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile.

Nessuna mutagenicità è stata osservata né in vitro né in vivo.

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato alcun segno di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti nei roditori e conigli: sono stati osservati lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto.

Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti in ratti e topi.

Valutazione del rischio ambientale:

Cosyrel contiene sostanze attive conosciute, il bisoprololo ed il perindopril. Cosyrel sarà prescritto come terapia diretta sostitutiva rispetto a singole dosi di bisoprololo e perindopril, pertanto non ci sarà alcun aumento dell'esposizione ambientale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina PH 102 (E460)

Calcio carbonato (E170)

Amido di mais pregelatinizzato

Sodio amido glicolato di tipoA (E468)

Silice anidra colloidale (E551)

Magnesio stearato (E572)

Sodio croscarmellosso (E468)

Film di rivestimento della compressa:

Glicerolo (E422)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E572)

Titanio biossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore per compresse in polipropilene da 10 compresse rivestite con film: 24 mesi.

Contenitore per compresse in polipropilene da 28 o 30 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità da 100 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse da 10 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 20 giorni.

Contenitore per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 60 giorni.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione e la manipolazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse da 10, 28 o 30 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polipropilene bianco, munito di un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità e di un tappo opaco bianco contenente un gel essiccante.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polietilene ad alta densità munito di un tappo in polipropilene contenente un essiccante.

Confezione da 1 contenitore per compresse da 10, 28, 30 o 100 compresse rivestite con film.

Confezione da 3 contenitori per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film.

Confezione da 4 contenitori per compresse da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044256042-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256232-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256055-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256244-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256156-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp

AIC n. 044256067-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe

AIC n. 044256168-"5mg/10mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosyrel 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 8,49 mg di bisoprololo) e 5 mg di perindopril arginina (equivalenti a 3,395 mg di perindopril).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma rotonda, a doppio strato, di 7 mm di diametro e con raggio di curvatura di 12,7 mm, incisa con 'S' su un lato e '10/5' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cosyrel è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascolarizzazione del miocardio) e/o insufficienza cardiaca cronica stabile con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta, in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia usuale è una compressa una volta al giorno.

I pazienti devono essere stabilizzati con bisoprololo e perindopril allo stesso dosaggio per almeno 4 settimane. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

Popolazioni speciali

Danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 10 mg/5 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina come riportato nella tabella 1 sottostante:

Tabella 1: adeguamento della dose in caso di danno renale

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 10 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 60$	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non è necessario nessun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

Cosyrel deve essere somministrato in accordo alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosyrel nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

La compressa di Cosyrel deve essere assunta come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica e.v.
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Gravi forme di malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di Cosyrel con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le avvertenze e precauzioni d'impiego relative a ciascun componente sono applicabili a Cosyrel.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. Analoghe considerazioni devono essere adottate per i pazienti con

cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di perindopril. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o la graduale interruzione del trattamento, utilizzando i singoli componenti.

Ipersensibilità/angioedema:

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Cosyrel deve essere immediatamente sospeso. La terapia con beta-bloccanti deve essere continuata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che possa provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni, o con la chirurgia, ed i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento

significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Etnia:

Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Iperkaliemia:

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri medicinali associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con danno della funzionalità renale, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con litio:

L'associazione di litio e perindopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Associazione con calcio-antagonisti, medicinali antiaritmici di Classe I e medicinali antiipertensivi ad azione centrale:

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di Classe I e con medicinali antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento:

La brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere evitata, specialmente nei pazienti con ischemia cardiaca, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache. La posologia deve essere diminuita gradualmente, utilizzando i singoli componenti, idealmente in due settimane iniziando allo stesso tempo, se necessario, la terapia sostitutiva.

Bradycardia:

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50-55 battiti al minuto ed il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia, la dose di Cosyrel deve essere sottotitolata utilizzando i singoli componenti con una dose adeguata di bisoprololo.

Blocco AV di primo grado:

A causa dell'effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti che presentano un blocco atrio-ventricolare di primo grado.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come anche in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Angina di Prinzmetal:

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. L'uso di recettori adrenergici beta 1-bloccanti selettivi è possibile in casi lievi e solamente in combinazione con vasodilatatori.

Danno renale:

Nei casi di danno renale, la dose giornaliera di Cosyrel deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un ulteriore danno della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nel rene singolo trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril possono rendersi necessarie.

Ipertensione renovascolare:

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuyente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Trapianto di rene:

Non vi sono dati sulla somministrazione di perindopril arginina in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso ed in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti ad un trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Come con altri beta-bloccanti, il bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre porta ad ottenere gli effetti terapeutici attesi.

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree):

In presenza di asma bronchiale o altre malattie croniche polmonari ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in associazione la terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, quando i beta-bloccanti sono utilizzati in pazienti affetti da asma, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto la dose di beta 2-stimolanti può essere aumentata.

Pazienti diabetici:

Si consiglia cautela quando si utilizza Cosyrel in pazienti affetti da diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori glicemici. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti.

Digiuno rigoroso:

Si consiglia cautela nei pazienti sottoposti a digiuno rigoroso.

Occlusione arteriosa periferica:

I sintomi possono aggravarsi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia.

Anestesia:

In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Si raccomanda che il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia assicurato durante il periodo postoperatorio. L'anestesista deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri medicinali che possono provocare bradiaritmia, attenuazione della tachicardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia.

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, questa deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Psoriasi:

Ai pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono essere somministrati beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

Feocromocitoma:

In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, il bisoprololo deve essere sempre somministrato con un bloccante del recettore alfa.

Tireotossicosi:

I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo.

Aldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

Gravidanza:

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca:

Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- danno della funzionalità renale grave,
- funzionalità epatica gravemente compromessa,
- cardiomiopatia restrittiva,
- malattia cardiaca congenita,
- malattia valvolare emodinamicamente significativa,
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi.

Eccipienti:

Livelli di sodio

Cosyrel contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio di interazione condotto su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione tra bisoprololo e perindopril. Di seguito sono riportate solamente le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali.

Farmaci che inducono iperkaliemia:

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Aliskiren:

L'uso concomitante di Cosyrel con aliskiren è controindicato nei pazienti diabetici o con danno renale per il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3).

Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina a dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Riferito al bisoprololo

Antiipertensivi ad azione centrale, come la clonidina ed altri (ad es. metildopa, moxonidina, rilmenidina):

L'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (riduzione del battito e dell'output cardiaco, vasodilatazione). Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo.

Medicinali antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disoperamide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato ed aumentato l'effetto inotropo negativo.

Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem:

Effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

E' stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un

bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es. mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

I pazienti che assumo co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un rischio maggiore di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio(sali):

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a danno renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei medicinali sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Riferito a bisoprololo e perindopril

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e antidiabetici orali può incrementare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno):

La somministrazione di Cosyrel simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e perindopril.

Inoltre, l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta ed un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:

L'uso concomitante con medicinali antiipertensivi, vasodilatatori (come nitroglicerina, altri nitrati o altri vasodilatatori) o di altri medicinali che hanno un potenziale effetto di riduzione della pressione arteriosa (ad

es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di effetti ipotensivi di perindopril e bisoprololo.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante con ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un incremento del rischio di ipotensione.

Simpaticomimetici:

Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici (ad es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici di questi agenti portando ad un incremento della pressione arteriosa e ad un'esacerbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con betabloccanti non selettivi.

Gli agenti simpatico mimetici possono ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE inibitori.

Riferito a bisoprololo

Calcio-antagonisti tipo diidropiridina quali felodipina e amlodipina:

L'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione e, in pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Medicinali parasimpaticomimetici:

L'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrioventricolare ed il rischio di insorgenza di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma):

L'uso concomitante può aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo.

Glicosidi digitalici:

Riduzione della frequenza cardiaca, incremento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Baclofene:

Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione < 40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della potassiemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Racecadotril:

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante da tenere in considerazione

Riferito a bisoprololo

Meflochina:

Incremento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B):

Incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.

Riferito a perindopril

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con un ACE inibitore, incluso perindopril.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Cosyrel non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato (riduce la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o

travaglio precoce e reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia) a carico del feto o del neonato). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti betabloccanti, è preferibile utilizzare agenti bloccanti specifici per l'adrenorecettore di tipo beta 1.

Non è raccomandato l'uso di bisoprololo durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita del feto.

In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere costantemente monitorato.

I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni.

Perindopril

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito dati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio.

A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento del trattamento con un ACE inibitore, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antiipertensiva alternativa con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Cosyrel non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Non è noto se il bisoprololo venga secreto nel latte materno. Per questo motivo, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di perindopril durante l'allattamento al seno, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o nati prematuri.

Fertilità:

Non vi sono dati clinici disponibili relativi agli effetti di Cosyrel sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosyrel non influisce direttamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione sanguigna bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcol. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente riportate con il bisoprololo includono cefalea, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia ed affaticamento.

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici ed osservate con il perindopril includono cefalea, capogiri, vertigini, parestesia, disturbi della vista, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, disgeusia, dispepsia, eruzioni cutanee, prurito, crampi muscolari e astenia.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con bisoprololo o perindopril, somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi in accordo alla classificazione MedDRA, sotto intervalli di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Perindopril
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Pancitopenia	-	Molto raro
	Leucopenia	-	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti di umore	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	Non comune*
	Incubi, allucinazioni	Raro	-
	Confusione	-	Molto raro
	Cefalea**	Comune	Comune
	Capogiro**	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini	-	Comune
	Disgeusia	-	Comune
	Parestesia	-	Comune
	Sonnolenza	-	Non comune*
	Sincope	Raro	Non comune*
	Patologie dell'occhio	Danni visivi	-
Flusso lacrimale ridotto (da tenere in considerazione se il paziente usa le lenti)		Raro	-

	Congiuntivite	Molto raro	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Comune
	Disturbi dell'udito	Raro	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Bradycardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Molto raro
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	-
	Vasculite	-	Non comune*
	Rossore	-	Raro*
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo	Non comune	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Secchezza della bocca	-	Non comune
	Pancreatite	-	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Comune

sottocutaneo	Angioedema del viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
	Orticaria	-	Non comune
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, rash)	Raro	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*
	Eritema multiforme	-	Molto raro
	Alopecia	Molto raro	-
	I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi	Molto raro	-
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune
Debolezza muscolare		Non comune	-
Artralgia		-	Non comune*
Mialgia		-	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Comune
	Insufficienza renale acuta	-	Raro
	Anuria/Oliguria	-	Raro*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Impotenza	Raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore al petto	-	Non comune*
	Malessere	-	Non comune*
	Edema periferico	-	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
	Aumento della bilirubina nel sangue	-	Raro
	Aumento dei trigliceridi	Raro	-
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Traumatismo, avvelenamento e	Caduta	-	Non comune*

complicazioni da procedura			
-----------------------------------	--	--	--

* La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee

** Questi sintomi occorrono in modo particolare all'inizio della terapia. Generalmente sono di media entità e spesso scompaiono entro 1-2 settimane

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni in merito al sovradosaggio di Cosyrel nell'uomo.

Bisoprololo

Sintomi:

Generalmente i segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg) in pazienti con ipertensione e/o malattia cardiaca coronarica, nei quali sono state osservate bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili⁴

Trattamento:

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è fortemente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradycardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, medicinali beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Perindopril

Sintomi:

Sono disponibili dati limitati in caso di sovradosaggio per l'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Trattamento:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di cloruro di sodio soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ace-inibitori, altre combinazioni.
Codice ATC: C09BX02.

Meccanismo di azione

Bisoprololo

Il bisoprololo è un agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca di stimolazione e relativa stabilizzazione di membrana. Presenta solamente una bassa affinità per il recettore beta 2 della muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi, come anche per i recettori beta 2 che intervengono nella regolazione metabolica. Pertanto, generalmente non è atteso che il bisoprololo possa influenzare la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici beta 2-mediati. La sua beta 1-selettività si estende oltre il range di dosaggio terapeutico.

Perindopril

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (enzima di conversione dell'angiotensina - ACE). L'enzima di conversione, o chininasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi kallikrein-chinino circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). E' possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione degli ACE-inibitori di abbassamento della pressione sanguigna e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti indesiderati (ad es. la tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano l'inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*.

Effetti di farmacodinamica

Bisoprololo

Il bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi.

Il bisoprololo raggiunge i suoi massimi effetti 3-4 ore dopo la somministrazione. A causa dell'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore.

Gli effetti massimi di abbassamento della pressione del sangue del bisoprololo sono generalmente raggiunti dopo 2 settimane.

Nella somministrazione acuta nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la portata cardiaca ed il consumo di ossigeno del cuore. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce. La diminuzione dell'attività della renina plasmatica si propone come un meccanismo di azione alla base

dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti.

Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Ciò si traduce in una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato nel caso di angina associata con sottostante malattia coronarica.

Perindopril

Ipertensione:

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di regola aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente inalterato.

Insufficienza cardiaca:

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

Efficacia e sicurezza clinica

Bisoprololo

Un totale di 2.647 pazienti sono stati inclusi nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in classe NYHA III ed il 17% (n = 445) era in classe NYHA IV. I pazienti avevano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione < 35%, sulla base dell'ecocardiogramma). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione della morte improvvisa (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) ed un ridotto numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedevano il ricovero ospedaliero (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento dello stato funzionale secondo la classificazione NYHA. Durante l'avvio della terapia e la titolazione del bisoprololo, è stato osservato il ricovero ospedaliero a causa di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma l'incidenza non è stata più frequente rispetto al gruppo placebo (0%, 0,3 % e 6,74%). Il numero di infarti fatali ed invalidanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo del bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti, o sartani. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6 - 24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril.

C'è stata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale a 6 mesi. La non inferiorità del primo trattamento con bisoprololo rispetto al primo trattamento con enalapril non è stata dimostrata nelle analisi per-protocollo, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento CHF hanno mostrato un tasso simile di morte e ricovero in ospedale come endpoint primario combinato alla fine dello studio (32,4% nel gruppo del bisoprololo rispetto al 33,1% nel gruppo enalapril, popolazione per-protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Perindopril

Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il GFR è di solito invariato. L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa il 87-100% dell'effetto di picco. La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono la normalizzazione è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachifilassi. L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo. Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie. Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokalemia indotta dal trattamento diuretico.

Insufficienza cardiaca

Studi in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

Diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra,

Riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali,

Aumento della portata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi comparativi, la prima somministrazione di 2,5 mg di perindopril arginina in pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non è stata associata ad una riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con malattia coronarica stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110) o in un gruppo trattato con il placebo (n = 6.108).

La popolazione dello studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, tra cui gli inibitori piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha comportato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) nell'endpoint primario.

In un sottogruppo di pazienti trattati con beta-bloccanti facenti parte dello studio EUROPA, definito in un'analisi post-hoc, l'aggiunta di perindopril ai beta-bloccanti (n = 3789) ha mostrato una riduzione significativa assoluta del 2,2% (riduzione del rischio relativo del 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) rispetto ai beta-bloccanti senza perindopril (n = 3745), rispetto alla combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e/o arresto cardiaco non fatale con rianimazione riuscita.

Dati da studi clinici per il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due ampi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan ALone ed in combinazione con Ramipril Globale Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'impiego in combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologiocardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambi. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica:

Non sono disponibili dati con Cosyrel nei bambini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga specifica di prodotto per Cosyrel per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento della malattia ischemica coronarica stabile e insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità ed il grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril da Cosyrel non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril quando assunti da soli in monoterapia.

Bisoprololo

Assorbimento

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente (> 90%) dal tratto gastrointestinale e, a causa del suo ridotto metabolismo di primo passaggio nel fegato (approssimativamente 10%), ha un'elevata biodisponibilità dopo la somministrazione orale, pari approssimativamente al 90%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, inalterato. La clearance totale è di circa 15 l/ora. L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Popolazioni speciali

La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età.

Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno della funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o danno renale non è stata studiata. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto a

quanto osservato nei volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64 ± 21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

Perindopril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

Biotrasformazione

Il perindopril è un pro-farmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come metabolita perindoprilato attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità

È stata dimostrata una proporzionalità lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Popolazioni speciali:

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale è opportuno a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bisoprololo

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base agli studi convenzionali condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva il bisoprololo non ha avuto effetti sulla fertilità o altri risultati generali sulla riproduzione.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

Perindopril

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile.

Nessuna mutagenicità è stata osservata nè in vitro nè in vivo.

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato alcun segno di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti nei roditori e conigli: sono stati osservati lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti in ratti e topi.

Valutazione del rischio ambientale:

Cosyrel contiene sostanze attive conosciute, il bisoprololo ed il perindopril. Cosyrel sarà prescritto come terapia diretta sostitutiva rispetto a singole dosi di bisoprololo e perindopril, pertanto non ci sarà alcun aumento dell'esposizione ambientale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina PH 102 (E460)

Calcio carbonato (E170)

Amido di mais pregelatinizzato

Sodio amido glicolato di tipoA (E468)

Silice anidra colloidale (E551)

Magnesio stearato (E572)

Sodio croscarmellosso (E468)

Film di rivestimento della compressa:

Glicerolo (E422)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E572)

Titanio biossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore per compresse in polipropilene da 10 compresse rivestite con film: 24 mesi.

Contenitore per compresse in polipropilene da 28 o 30 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità da 100 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse da 10 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 20 giorni.

Contenitore per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 60 giorni.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione e la manipolazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse da 10, 28 o 30 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polipropilene bianco, munito di un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità e di un tappo opaco bianco contenente un gel essiccante.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polietilene ad alta densità munito di un tappo in polipropilene contenente un essiccante.

Confezione da 1 contenitore per compresse da 10, 28, 30 o 100 compresse rivestite con film.

Confezione da 3 contenitori per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film.

Confezione da 4 contenitori per compresse da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.044256079-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256257-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256081-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256269-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256170-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256093-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256182-"10mg/5mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosyrel 10 mg/10 mg compresse rivestite con film


2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 8,49 mg di bisoprololo) e 10 mg di perindopril arginina (equivalenti a 6,790 mg di perindopril).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, a doppio strato, di 10 mm di lunghezza e 5,7 mm di larghezza, incisa con '*' su un lato e '10/10' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cosyrel è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascolarizzazione del miocardio) in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia usuale è una compressa una volta al giorno.

I pazienti devono essere stabilizzati con bisoprololo e perindopril allo stesso dosaggio per almeno 4 settimane. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

Popolazioni speciali

Danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Cosyrel 10 mg/10 mg non è idoneo per pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è raccomandata una titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti.

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non è necessario nessun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

Cosyrel deve essere somministrato in accordo alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cosyrel nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

La compressa di Cosyrel deve essere assunta come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica e.v.
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Gravi forme di malattia oclusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di Cosyrel con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le avvertenze e precauzioni d'impiego relative a ciascun componente sono applicabili a Cosyrel.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. Analoghe considerazioni devono essere adottate per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di

ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di perindopril. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o la graduale interruzione del trattamento, utilizzando i singoli componenti.

Ipersensibilità/angioedema:

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Cosyrel deve essere immediatamente sospeso. La terapia con beta-bloccanti deve essere continuata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che possa provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni, o con la chirurgia, ed i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Etnia:

Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel

ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Iperkaliemia:

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri medicinali associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con danno della funzionalità renale, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con litio:

L'associazione di litio e perindopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Associazione con calcio-antagonisti, medicinali antiaritmici di Classe I e medicinali antiipertensivi ad azione centrale:

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di Classe I e con medicinali antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento:

La brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere evitata, specialmente nei pazienti con ischemia cardiaca, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache. La posologia deve essere diminuita gradualmente, utilizzando i singoli componenti, idealmente in due settimane iniziando allo stesso tempo, se necessario, la terapia sostitutiva.

Bradycardia:

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50-55 battiti al minuto ed il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia, la dose di Cosyrel deve essere sottotitolata utilizzando i singoli componenti con una dose adeguata di bisoprololo.

Blocco AV di primo grado:

A causa dell'effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti che presentano un blocco atrio-ventricolare di primo grado.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come anche in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Angina di Prinzmetal:

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. L'uso di recettori adrenergici beta 1-bloccanti selettivi è possibile in casi lievi e solamente in combinazione con vasodilatatori.

Danno renale:

Nei casi di danno renale, la dose giornaliera di Cosyrel deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un ulteriore danno della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nel rene singolo trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril possono rendersi necessarie.

Ipertensione renovascolare:

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Trapianto di rene:

Non vi sono dati sulla somministrazione di perindopril arginina in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso ed in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti ad un trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Come con altri beta-bloccanti, il bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre porta ad ottenere gli effetti terapeutici attesi.

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree):

In presenza di asma bronchiale o altre malattie croniche polmonari ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in associazione la terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, quando i beta-bloccanti sono utilizzati in pazienti affetti da asma, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto la dose di beta 2-stimolanti può essere aumentata.

Pazienti diabetici:

Si consiglia cautela quando si utilizza Cosyrel in pazienti affetti da diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori glicemici. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti.

Digiuno rigoroso:

Si consiglia cautela nei pazienti sottoposti a digiuno rigoroso.

Occlusione arteriosa periferica:

I sintomi possono aggravarsi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia.

Anestesia:

In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Si raccomanda che il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia assicurato durante il periodo postoperatorio. L'anestesista deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri medicinali che possono provocare bradiaritmia, attenuazione della tachicardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia.

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, questa deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Psoriasi:

Ai pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono essere somministrati beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

Feocromocitoma:

In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, il bisoprololo deve essere sempre somministrato con un bloccante del recettore alfa.

Tireotossicosi:

I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo.

Aldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

Gravidanza:

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca:

Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- danno della funzionalità renale grave,
- funzionalità epatica gravemente compromessa,
- cardiomiopatia restrittiva,
- malattia cardiaca congenita,
- malattia valvolare emodinamicamente significativa,
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi.

Eccipienti:

Livelli di sodio

Cosyrel contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio di interazione condotto su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione tra bisoprololo e perindopril. Di seguito sono riportate solamente le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali.

Farmaci che inducono iperkaliemia:

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Aliskiren:

L'uso concomitante di Cosyrel con aliskiren è controindicato nei pazienti diabetici o con danno renale per il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3).

Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina a dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Riferito al bisoprololo

Antiipertensivi ad azione centrale, come la clonidina ed altri (ad es. metildopa, moxonidina, rilmenidina):

L'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (riduzione del battito e dell'output cardiaco, vasodilatazione). Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo.

Medicinali antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disoperamide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato ed aumentato l'effetto inotropo negativo.

Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem:

Effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

E' stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es. mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

I pazienti che assumo co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un rischio maggiore di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio (sali):

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a danno renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei medicinali sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Riferito a bisoprololo e perindopril

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e antidiabetici orali può incrementare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno):

La somministrazione di Cosyrel simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e perindopril.

Inoltre, l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta ed un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:

L'uso concomitante con medicinali antiipertensivi, vasodilatatori (come nitroglicerina, altri nitrati o altri vasodilatatori) o di altri medicinali che hanno un potenziale effetto di riduzione della pressione arteriosa (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di effetti ipotensivi di perindopril e bisoprololo.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante con ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un incremento del rischio di ipotensione.

Simpaticomimetici:

Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici (ad es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici di questi agenti portando ad un incremento della pressione arteriosa e ad un'esacerbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con betabloccanti non selettivi.

Gli agenti simpatico mimetici possono ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE inibitori.

Riferito a bisoprololo

Calcio-antagonisti tipo diidropiridina quali felodipina e amlodipina:

L'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione e, in pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone):

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Medicinali parasimpaticomimetici:

L'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrioventricolare ed il rischio di insorgenza di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma):

L'uso concomitante può aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo.

Glicosidi digitalici:

Riduzione della frequenza cardiaca, incremento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Riferito a perindopril

Baclofene:

Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione < 40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della potassiemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Racecadotril:

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante da tenere in considerazione

Riferito a bisoprololo

Meflochina:

Incremento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B):

Incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.

Riferito a perindopril

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con un ACE inibitore, incluso perindopril.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Cosyrel non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato (riduce la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce e reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia) a carico del feto o del neonato). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti betabloccanti, è preferibile utilizzare agenti bloccanti specifici per l'adrenorecettore di tipo beta 1.

Non è raccomandato l'uso di bisoprololo durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita del feto.

In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere costantemente monitorato.

I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni.

Perindopril

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito dati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio.

A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento del trattamento con un ACE inibitore, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antiipertensiva alternativa con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Cosyrel non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Non è noto se il bisoprololo venga secreto nel latte materno. Per questo motivo, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di perindopril durante l'allattamento al seno, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o nati prematuri.

Fertilità:

Non vi sono dati clinici disponibili relativi agli effetti di Cosyrel sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cosyrel non influisce direttamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione sanguigna bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcol. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente riportate con il bisoprololo includono cefalea, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia ed affaticamento.

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici ed osservate con il perindopril includono cefalea, capogiri, vertigini, parestesia, disturbi della vista, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, disgeusia, dispepsia, eruzioni cutanee, prurito, crampi muscolari e astenia.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con bisoprololo o perindopril, somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi in accordo alla classificazione MedDRA, sotto intervalli di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Perindopril
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Pancitopenia	-	Molto raro
	Leucopenia	-	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti di umore	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	Non comune*
	Incubi, allucinazioni	Raro	-
	Confusione	-	Molto raro
	Cefalea**	Comune	Comune
	Capogiro**	Comune	Comune
	Vertigini	-	Comune
	Disgeusia	-	Comune
	Parestesia	-	Comune
	Sonnolenza	-	Non comune*
Sincope	Raro	Non comune*	
Patologie dell'occhio	Danni visivi	-	Comune
	Flusso lacrimale ridotto (da tenere in considerazione se il paziente usa le lenti)	Raro	-
	Congiuntivite	Molto raro	-
Patologie dell'orecchio e del	Tinnito	-	Comune
	Disturbi dell'udito	Raro	-

labirinto			
Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Bradicardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Molto raro
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	-
	Vasculite	-	Non comune*
	Rossore	-	Raro*
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo	Non comune	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Secchezza della bocca	-	Non comune
	Pancreatite	-	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Comune
	Angioedema del viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere	-	Non comune

	paragrafo 4.4)		
	Orticaria	-	Non comune
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, rash)	Raro	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*
	Eritema multiforme	-	Molto raro
	Alopecia	Molto raro	-
	I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi	Molto raro	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Debolezza muscolare	Non comune	-
	Artralgia	-	Non comune*
	Mialgia	-	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Comune
	Insufficienza renale acuta	-	Raro
	Anuria/Oliguria	-	Raro*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Impotenza	Raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore al petto	-	Non comune*
	Malessere	-	Non comune*
	Edema periferico	-	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
	Aumento della bilirubina nel sangue	-	Raro
	Aumento dei trigliceridi	Raro	-
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*

* La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee

*** Questi sintomi occorrono in modo particolare all'inizio della terapia. Generalmente sono di media entità e spesso scompaiono entro 1-2 settimane*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni in merito al sovradosaggio di Cosyrel nell'uomo.

Bisoprololo

Sintomi:

Generalmente i segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg) in pazienti con ipertensione e/o malattia cardiaca coronarica, nei quali sono state osservate bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

Trattamento:

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è fortemente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, medicinali beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Perindopril

Sintomi:

Sono disponibili dati limitati in caso di sovradosaggio per l'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Trattamento:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di cloruro di sodio soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La

terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ace-inibitori, altre combinazioni.

Codice ATC: C09BX02.

Meccanismo di azione

Bisoprololo

Il bisoprololo è un agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca di stimolazione e relativa stabilizzazione di membrana. Presenta solamente una bassa affinità per il recettore beta 2 della muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi, come anche per i recettori beta 2 che intervengono nella regolazione metabolica. Pertanto, generalmente non è atteso che il bisoprololo possa influenzare la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici beta 2-mediati. La sua beta 1-selettività si estende oltre il range di dosaggio terapeutico.

Perindopril

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (enzima di conversione dell'angiotensina - ACE). L'enzima di conversione, o chininasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi kallikrein-chinino circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione degli ACE-inibitori di abbassamento della pressione sanguigna e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti indesiderati (ad es. la tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano l'inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*.

Effetti di farmacodinamica

Bisoprololo

Il bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi.

Il bisoprololo raggiunge i suoi massimi effetti 3-4 ore dopo la somministrazione. A causa dell'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore.

Gli effetti massimi di abbassamento della pressione del sangue del bisoprololo sono generalmente raggiunti dopo 2 settimane.

Nella somministrazione acuta nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la portata cardiaca ed il consumo di ossigeno del cuore. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce. La diminuzione dell'attività della renina plasmatica si propone come un meccanismo di azione alla base dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti.

Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Ciò si traduce in una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del

consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato nel caso di angina associata con sottostante malattia coronarica.

Perindopril

Ipertensione:

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di regola aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente inalterato.

Efficacia e sicurezza clinica

Bisoprololo

Un totale di 2.647 pazienti sono stati inclusi nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in classe NYHA III ed il 17% (n = 445) era in classe NYHA IV. I pazienti avevano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione < 35%, sulla base dell'ecocardiogramma). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione della morte improvvisa (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) ed un ridotto numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedevano il ricovero ospedaliero (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento dello stato funzionale secondo la classificazione NYHA. Durante l'avvio della terapia e la titolazione del bisoprololo, è stato osservato il ricovero ospedaliero a causa di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma l'incidenza non è stata più frequente rispetto al gruppo placebo (0%, 0,3 % e 6,74%). Il numero di infarti fatali ed invalidanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo del bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti, o sartani. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6 - 24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril.

C'è stata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale a 6 mesi. La non inferiorità del primo trattamento con bisoprololo rispetto al primo trattamento con enalapril non è stata dimostrata nelle analisi per-protocollo, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento CHF hanno mostrato un tasso simile di morte e ricovero in ospedale come endpoint primario combinato alla fine dello studio (32,4% nel gruppo del bisoprololo rispetto al 33,1% nel gruppo enalapril, popolazione per-protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Perindopril

Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni supina ed in piedi.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il GFR è di solito invariato.

L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa il 87-100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono la normalizzazione

è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento diuretico.

Pazienti con malattia coronarica stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110) o in un gruppo trattato con il placebo (n = 6.108).

La popolazione dello studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, tra cui gli inibitori piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha comportato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) nell'endpoint primario.

In un sottogruppo di pazienti trattati con beta-bloccanti facenti parte dello studio EUROPA, definito in un'analisi post-hoc, l'aggiunta di perindopril ai beta-bloccanti (n = 3789) ha mostrato una riduzione significativa assoluta del 2,2% (riduzione del rischio relativo del 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) rispetto ai beta-bloccanti senza perindopril (n = 3745), rispetto alla combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e/o arresto cardiaco non fatale con rianimazione riuscita.

Dati da studi clinici per il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due ampi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan ALone ed in combinazione con Ramipril Globale Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'impiego in combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologiacardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambi. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi di

interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica:

Non sono disponibili dati con Cosyrel nei bambini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga specifica di prodotto per Cosyrel per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento della malattia ischemica coronarica stabile e insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità ed il grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril in Cosyrel non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril quando assunti da soli in monoterapia.

Bisoprololo

Assorbimento

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente (> 90%) dal tratto gastrointestinale e, a causa del suo ridotto metabolismo di primo passaggio nel fegato (approssimativamente 10%), ha un'elevata biodisponibilità dopo la somministrazione orale, pari approssimativamente al 90%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, inalterato. La clearance totale è di circa 15 l/ora. L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Popolazioni speciali

La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età.

Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno della funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o danno renale non è stata studiata. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto a quanto osservato nei volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64 ± 21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

Perindopril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

Biotrasformazione

Il perindopril è un pro-farmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come metabolita perindoprilato attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce

cinque metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità

È stata dimostrata una proporzionalità lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

Popolazioni speciali:

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale è opportuno a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bisoprololo

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base agli studi convenzionali condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva il bisoprololo non ha avuto effetti sulla fertilità o altri risultati generali sulla riproduzione.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

Perindopril

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile.

Nessuna mutagenicità è stata osservata né in vitro né in vivo.

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato alcun segno di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti nei roditori e conigli: sono stati osservati lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti in ratti e topi.

Valutazione del rischio ambientale:

Cosyrel contiene sostanze attive conosciute, il bisoprololo ed il perindopril. Cosyrel sarà prescritto come terapia diretta sostitutiva rispetto a singole dosi di bisoprololo e perindopril, pertanto non ci sarà alcun aumento dell'esposizione ambientale

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina PH 102 (E460)
Calcio carbonato (E170)
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato di tipoA (E468)
Silice anidra colloidale (E551)
Magnesio stearato (E572)
Sodio croscarmellosso (E468)

Film di rivestimento della compressa:

Glicerolo (E422)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 6000
Magnesio stearato (E572)
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore per compresse in polipropilene da 10 compresse rivestite con film: 24 mesi.
Contenitore per compresse in polipropilene da 28 o 30 compresse rivestite con film: 30 mesi.
Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità da 100 compresse rivestite con film: 30 mesi.

Contenitore per compresse da 10 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 20 giorni.
Contenitore per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 60 giorni.
Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione e la manipolazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse da 10, 28 o 30 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polipropilene bianco, munito di un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità e di un tappo opaco bianco contenente un gel essiccante.

Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polietilene ad alta densità munito di un tappo in polipropilene contenente un essiccante.

Confezione da 1 contenitore per compresse da 10, 28, 30 o 100 compresse rivestite con film.
Confezione da 3 contenitori per compresse da 28, 30 compresse rivestite con film.
Confezione da 4 contenitori per compresse da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044256105-"10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256271 -"10mg/10mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256117-"10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256283 -"10mg/10mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256194-"10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256129-"10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256206-"10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 120 Compresse in Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO