

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cosyrel 10 mg/5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Fumarat (entsprechend 8,49 mg Bisoprolol) und 5 mg Perindopril Arginin (entsprechend 3,395 mg Perindopril).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Pink beige, runde Zweischicht-Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm und einem Krümmungsradius von 12,7 mm, mit der Prägung ‘’ auf der einen Seite und ‘10/5’ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Cosyrel wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung von Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit (bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese) und/oder stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion bei Erwachsenen, die mit der gleichzeitigen Gabe von Bisoprolol und Perindopril in derselben Dosierung hinreichend eingestellt sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die übliche Dosierung ist eine Tablette einmal täglich.

Patienten müssen mindestens 4 Wochen lang mit Bisoprolol und Perindopril in derselben Dosierung stabilisiert werden. Die Fixkombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet.

Falls eine Änderung der Dosierung notwendig ist, hat dies mit den Einzelkomponenten zu erfolgen.

#### Besondere Patientengruppen

*Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die empfohlene Dosis von Cosyrel 10 mg/5 mg, abhängig von der Kreatinin Clearance, auf Grundlage der Angaben in der unten angeführten Tabelle 1 zu wählen:

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Kreatinin Clearance (ml/min)</b>	<b>Empfohlene tägliche Dosis</b>
$Cl_{CR} \geq 60$	Eine Tablette Cosyrel 10 mg/ 5 mg
$Cl_{CR} < 60$	Nicht geeignet. Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelkomponenten ist empfohlen.

*Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Ältere Patienten*

Ältere Patienten können mit Cosyrel abhängig von der Nierenfunktion behandelt werden.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosyrel bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Cosyrel ist als Einzeldosis einmal täglich am Morgen vor einer Mahlzeit einzunehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. inotrope Therapie erfordert
- Kardiogener Schock
- AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- Sinuatrialer Block
- Symptomatische Bradykardie
- Symptomatische Hypotonie
- Schweres Bronchialasthma oder schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung
- Schwere Stadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Stadien des Raynaud-Syndroms
- Unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Metabolische Azidose
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorangegangener ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Cosyrel mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1),
- Gleichzeitige Verwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5),
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5),
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer Einzelniere (siehe Abschnitt 4.4).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit den Monokomponenten sind auf Cosyrel anwendbar.*

### Hypotonie:

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika-Therapie, Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen oder solchen mit schwerer, reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, beobachtet. Dies trifft am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz in schweren Stadien zu, die auch aus der Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion ersichtlich ist. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie ist die Initialdosis und Dosisanpassung engmaschig zu überwachen. Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten eines hypotonen Zwischenfalls ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, muss eine intravenöse Infusion mit isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) verabreicht werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe gewöhnlich problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenexpansion wieder erhöht hat.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die normo-oder hypoton sind, kann es zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks unter Perindopril kommen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie, kann eine Dosisreduktion oder die stufenweise Beendigung der Behandlung unter Verwendung der Einzelkomponenten notwendig sein.

### Überempfindlichkeit/Angioödem:

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern - einschließlich Perindopril - behandelt wurden, sind selten Angioödeme des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder Larynx beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann während des gesamten Therapieverlaufs auftreten. In solchen Fällen muss Cosyrel sofort abgesetzt und eine Behandlung mit Betablockern fortgesetzt werden. Der Patient muss bis zum vollständigen Abklingen der Symptome sorgfältig überwacht werden. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, besserte sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung, wenngleich Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich waren.

Ein Angioödem in Verbindung mit einem Larynxödem kann lebensbedrohlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es müssen sofort entsprechende Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann nötigenfalls die Anwendung von Adrenalin und/oder das Offenhalten der Atemwege des Patienten einschließen. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Für Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer ACE-Hemmertherapie in Verbindung stand, dürfte ein erhöhtes Risiko für das neuerliche Auftreten eines Angioödems bei Behandlung mit einem ACE-Hemmer bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, welche mit ACE-Hemmern behandelt wurden, sind in seltenen Fällen intestinale Angioödeme beobachtet worden. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen gab es kein früheres Gesichtsangioödem und die C-1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Methoden wie Unterleibs CT, eines Ultraschalls oder chirurgisch diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme gehören in die Differenzialdiagnose bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Unterleibsschmerzen auftreten, miteinbezogen.

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist auf Grund des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht innerhalb der ersten 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Wenn die Therapie mit Sacubitril/Valsartan gestoppt wird, darf die Therapie mit Perindopril nicht innerhalb der ersten 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Verwendung

anderer NEP Inhibitoren (z.B. Racecadotril) und ACE Hemmern könnte ebenfalls das Risiko für ein Angioödem erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist eine sorgfältige Beurteilung des Nutzen/Risiko Verhältnisses vor Beginn der Therapie mit NEP Inhibitoren (z.B. Racecadotril) bei Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, notwendig.

Gleichzeitige Anwendung von mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus): Patienten, die gleichzeitig mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, könnten ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Behinderungen der Atmung) haben (siehe Abschnitt 4.5).

#### Leberinsuffizienz:

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und (manchmal) zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmern eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und eine entsprechende Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Ethnische Unterschiede:

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Wie auch bei anderen ACE-Hemmern besteht die Möglichkeit, dass Perindopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

#### Husten:

Das Auftreten von Husten wurde bei Anwendung von ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens ist ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht zu ziehen.

#### Hyperkaliämie:

Ein Anstieg des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, sowie zwischenzeitlichen Vorkommnissen, insbesondere Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Anwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmittel; es sind auch jene Patienten betroffen, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol – auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit den oben genannten Arzneimitteln angemessen erscheint, müssen diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kombination mit Lithium:

Eine Kombination von Lithium und Perindopril ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kombination mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen:

Eine Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen ist generell nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

#### Kombination mit Calcium-Antagonisten, Klasse I-Antiarrhythmika und zentral wirkenden Antihypertensiva:

Die Kombination von Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ, Klasse I-Antiarrhythmika und zentral wirkenden Antihypertensiva mit Bisoprolol ist generell nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Behandlungsabbruch:

Besonders bei Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung, sollte ein abruptes Absetzen von Beta-Blockern vermieden werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Herzleidens führen könnte. Die Dosierung sollte unter Verwendung der Einzelkomponenten schrittweise reduziert werden, vorzugsweise über einen Zeitraum von 2 Wochen und gleichzeitigem Beginn einer Ersatztherapie.

#### Bradykardie:

Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz in Ruhe unter 50 bis 55 bpm fallen und der Patient Symptome einer Bradykardie zeigt, muss die Cosyrel Dosis unter Verwendung der einzelnen Komponenten mit einer angemessenen Dosis von Bisoprolol reduziert werden.

#### AV-Block I. Grad:

Aufgrund der negativen dromotropen Wirkung, sollten Beta-Blocker bei Patienten mit einem erstgradigen AV-Block mit Vorsicht angewendet werden.

#### Aorten- und Mitralklappenstenose / hypertrophe Myokardopathie:

Wie andere ACE-Hemmer, darf Perindopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, wie eine Aortenstenose oder hypertrophe Myokardopathie, nur mit Vorsicht gegeben werden.

#### Prinzmetal-Angina:

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können Betablocker die Anzahl und Dauer von Angina Episoden erhöhen. Selektive Beta-1-adrenerge Rezeptor Blocker können bei leichten Formen und ausschließlich in Kombination mit Vasodilatoren verwendet werden.

#### Nierenfunktionsbeeinträchtigung:

Bei einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung muss die tägliche Dosis von Cosyrel entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Routinekontrolle der Kalium- und Kreatininwerte ist bei diesen Patienten Teil der normalen ärztlichen Praxis (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann ein, durch den Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern ausgelöster, Blutdruckabfall zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Eine akute, für gewöhnlich reversible, Niereninsuffizienz wurde in solchen Fällen beobachtet.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie einer Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Blutharnstoff- und Serumkreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel waren. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika ein zusätzlicher

Risikofaktor für das Auftreten der oben genannten Symptome sein kann, sind diese abzusetzen und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen zu überwachen.

Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem meist leichten und vorübergehenden Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Perindopril kann nötig werden.

#### Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose einer Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein verstärkender Faktor sein. Der Verlust der Nierenfunktion könnte auch bei Patienten mit einseitiger Stenose der Nierenarterie eine nur geringfügige Änderung des Kreatinin im Serum bewirken.

#### Nierentransplantation:

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Perindopril Arginin bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.

#### Haemodialyse Patienten:

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche eine Dialyse mit High-Flux Membranen erhielten und welche begleitend mit ACE Hemmern behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch anderer Typen von Dialyse Membranen oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse in Erwägung gezogen werden.

#### Anaphylaktische Reaktionen während der LDL Apherese:

Patienten, welche ACE-Hemmer während der LDL Apherese mit Dextran Sulphaten erhielten, erfuhren selten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer Therapie vor jeder Apherese vermieden.

#### Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung:

Bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie traten während einer Desensibilisierungsbehandlung (z.B. mit Hymenoptera-Gift) anaphylaktische Reaktionen auf. Bei denselben Patienten wurden diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer vermieden, traten aber bei versehentlichem erneuter Einnahme wieder auf.

Wie auch bei anderen Beta-Blockern kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Epinephrin zeigt nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.

#### Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere Komplikationsfaktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss mit extremer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid beziehungsweise einer Kombination dieser Problemfaktoren, insbesondere bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infekte, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenwerte angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jedes Zeichen einer Infektion zu melden (z.B.: rauer Hals, Fieber).

#### Bronchospasmus (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen):

Bei Bronchialasthma oder anderen chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, wird eine begleitende bronchodilatorische Therapie empfohlen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma, die Beta-Blocker anwenden, eintreten und daher muss gegebenenfalls die Dosis des Beta2-Stimulans erhöht werden.

#### Diabetiker:

Cosyrel muss bei Patienten mit Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwerte stark schwanken, mit Vorsicht angewendet werden. Symptome einer Hypoglykämie können maskiert sein.

#### Strenges Fasten:

Bei Patienten unter strengem Fasten ist Vorsicht geboten.

#### Periphere arterielle Verschlusskrankheit:

Eine Verschlimmerung der Symptome unter Beta-Blockern ist möglich, besonders zu Beginn der Therapie.

#### Anästhesie:

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Beta-Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialer Ischämie während der Narkoseeinleitung und Intubation sowie der postoperativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine Erhaltungstherapie mit Beta-Blockern perioperativ fortzusetzen. Der Anästhesist muss über die Beta-Blockade unterrichtet sein, da es aufgrund der potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Dämpfung der Reflextachykardie und einem verminderten Reflexmechanismus zur Kompensation von Blutverlust kommen kann. Falls das Absetzen der Beta-Blocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies allmählich erfolgen und etwa 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Perindopril die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung ist daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abzusetzen. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

#### Psoriasis:

Patienten mit Psoriasis (manifest oder in der Anamnese) sollten Beta-Blocker nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

#### Phäochromozytom:

Bei Patienten mit bestätigtem oder bei Verdacht eines Phäochromozytoms darf Bisoprolol nur in Kombination mit einem Alpha-Rezeptor-Blocker angewendet werden.

#### Thyreotoxikose:

Die Symptome einer Thyreotoxikose können unter Behandlung mit Bisoprolol maskiert sein.

#### Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus reagieren im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Daher wird die Verwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

#### Schwangerschaft:

Sofern die Fortsetzung einer ACE-Hemmertherapie nicht als absolut notwendig erachtet wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Kardiales Versagen:

Es liegen keine therapeutischen Erfahrungen bei der Behandlung von kardialem Versagen mit Bisoprolol bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen und Beschwerden vor:

- Insulinabhängiges Diabetes mellitus (Typ I),
- schwer beeinträchtigte Nierenfunktion
- schwer beeinträchtigte Leberfunktion

- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch signifikantes organisches Klappenvitium
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Bisoprolol und Perindopril festgestellt. Nur für die Einzelsubstanzen bekannte Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind unten angeführt:

##### *Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:*

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

##### **Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):**

###### *Aliskiren:*

Die gleichzeitige Therapie mit Cosyrel und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion wegen des Risikos für das Auftreten einer Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität kontraindiziert.

###### *Extrakorporale Behandlungen*

Extrakorporale Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Flächen führen, wie zum Beispiel Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und Lipoprotein-Apherese mit geringer Dichte mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse angedacht werden.

###### *Sacubitril/ Valsartan*

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Neprilysin und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht innerhalb der ersten 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Perindopril gestartet werden. Eine Therapie mit Perindopril darf nicht innerhalb der ersten 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan gestartet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

##### **Nicht empfohlene Kombinationen:**

#### **Bisoprolol**

##### *Zentral wirksame Antihypertensiva wie etwa Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin):*

Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann kardiales Versagen durch Herabsetzung des zentralen Sympathikotonus verschlimmern (Reduzierung der Herzfrequenz und des Herzvolumens, Vasodilatation). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor ausschleichender Beta-Blocker Therapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

##### *Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon):*

Die Wirkung auf die artio-ventrikuläre Überleitungszeit sowie die negativ inotrope Wirkung können verstärkt sein.

##### *Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Maße vom Diltiazem-Typ:*

Negativer Effekt auf Kontraktilität und AV-Überleitung. Die intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten, die Beta-Blocker erhalten, kann zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Block führen.

## **Perindopril**

### *Aliskiren:*

Für Patienten, ausgenommen jene Patienten die unter Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion leiden, ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

### *Gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten:*

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) verbunden ist, im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffes. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) ist auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks zu beschränken.

### *Estramustine:*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z.B. eines angioneurotischen Ödems (Angioödem).

### *Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)*

Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Co-Trimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol) erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid,...), Kalium(-salze):*

Hyperkaliämie (potentiell tödlich), insbesondere in Verbindung mit einer Nierenfunktionsstörung (additive hyperkaliämische Effekte).

Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, muss diese mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Bezüglich der Verwendung von Spironoloacton bei Herzinsuffizienz siehe unten.

### *Lithium:*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurden reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, ist der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

## **Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:**

### **Bisoprolol und Perindopril**

#### *Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Substanzen):*

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Substanzen) eine gesteigerte Blutzuckersenkung, mit

dem Risiko einer Hypoglykämie, verursachen kann. Dieses Phänomen schien während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten. Die gleichzeitige Gabe von Bisoprolol und Insulin oder anderen Antidiabetika kann eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung haben. Die Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren kann Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

*Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) (inkl. Aspirin  $\geq 3$  g/Tag):*

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSARs) kann die antihypertensive Wirkung von Bisoprolol und Perindopril reduzieren.

Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSARs das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels im Serum steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Die Kombination ist daher vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen adäquat hydratisiert sein und die Kontrolle der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Abständen danach ist in Betracht zu ziehen.

*Antihypertensiva und Vasodilatoren:*

Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva, Vasodilatoren (wie z.B. Nitroglycerin, andere Nitrate oder andere Vasodilatoren) oder anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann die hypotensive Wirkung von Bisoprolol und Perindopril verstärken.

*Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika:*

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Anästhetika mit Bisoprolol kann zu einer Abschwächung einer Reflertachykardie und einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen.

*Sympathomimetika:*

Beta-Sympathomimetika (z.B. Isoprenalin, Dobutamin): eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika welche beta- und alpha-adrenerge Rezeptoren erregen (z.B. Norepinephrin, Epinephrin): Eine Kombination mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenozeptor-vermittelte gefäßverengende Wirkung dieser Substanzen aktivieren/demaskieren, was zu einer Blutdrucksteigerung und zu einem exazerbiertem Auftreten der Schaufensterkrankheit (Claudicatio intermittens) führen kann. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiven Beta-Blockern auf.

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

## **Bisoprolol**

*Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie z.B. Felodipin und Amlodipin:*

Eine gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen, und ein erhöhtes Risiko einer weiteren Abnahme der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit kardialen Versagen kann nicht ausgeschlossen werden.

*Klasse-III-Antiarhythmika (z.B. Amiodaron):*

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt sein.

*Parasympathomimetika:*

Eine gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

*Topische Beta-Blocker (z.B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung):*

Eine gleichzeitige Anwendung kann den systemischen Effekt von Bisoprolol verstärken.

*Digitalisglykoside:*

Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

## **Perindopril**

*Baclofen:*

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.

*Nicht-kaliumsparende Diuretika:*

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei solchen mit Plasmavolumenverlust und/oder Salz- und Kalziummangel, kann nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können reduziert werden durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit niedrigen und schrittweise gesteigerten Dosen Perindopril.

Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt hat, muss entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann kann ggf. wieder ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmertherapie muss mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.

Bei Patienten mit kongestivem kardialen Versagen, die mit Diuretika behandelt werden, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer in sehr niedriger Dosierung zu beginnen, wenn möglich nach Reduktion der Dosis des begleitenden nicht-kaliumsparenden Diuretikums.

In jedem Fall muss die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

*Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):*

Kombination von Eplerenon oder Spironolacton bei einer Dosierung von 12,5 mg bis 50 mg täglich und niedrig dosierten ACE-Hemmern:

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II - IV mit einer Ejektions-Fraktion von <40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.

Vor Therapiebeginn mit dieser Kombination ist die Abwesenheit einer Hyperkaliämie und einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat zu Beginn einmal wöchentlich, danach monatlich empfohlen.

*Racecadotril:*

ACE Hemmer (z.B. Perindopril) können ein Angioödem verursachen. Dieses Risiko könnte bei gleichzeitiger Anwendung von Racecadotril (ein Arzneistoff gegen akute Diarrhoe) erhöht sein.

*mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus):*

Patienten, die gleichzeitig mit mTOR Inhibitoren behandelt werden, könnten ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben (siehe Abschnitt 4.4).

**Kombinationen, bei denen gewisse Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:**

## **Bisoprolol**

*Mefloquin:*

Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

*Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer):*

Gesteigerte hypotensive Wirkung von Beta-Blockern, jedoch auch ein Risiko für hypertensive Krisen.

## **Perindopril**

*Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin):*

Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht, aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV), ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.

*Gold:*

Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft:

Aufgrund der verfügbaren Daten über die Einzelsubstanzen, wird Cosyrel im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

***Bisoprolol***

Bisoprolol hat pharmakologische Effekte, die schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben können (Reduzierung der plazentalen Perfusion, das mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abort oder Frühgeburt einhergeht und unerwünschte Wirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) können im Fötus und Neugeborenen auftreten). Wenn die Behandlung mit einem beta-adrenergen Rezeptorblocker unumgänglich ist, sind beta-1-selektive adrenerge Rezeptorblocker zu bevorzugen.

Bisoprolol darf in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn dies als unbedingt erforderlich angesehen wird. Wenn eine Therapie mit Bisoprolol als erforderlich angesehen wird, müssen die uteroplazentare Durchblutung und das fetale Wachstum kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fötus müssen Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden.

Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

***Perindopril***

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn eine fortgesetzte Therapie mit ACE-Hemmern nicht als unbedingt erforderlich angesehen wird, müssen Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Cosyrel wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die menschliche Muttermilch übertritt. Es wird daher empfohlen, während der Anwendung von Bisoprolol nicht zu stillen.

Da keine Informationen zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorliegen, wird die

Anwendung von Perindopril nicht empfohlen. Alternative Therapien mit besser etablierten Sicherheitsprofilen bei Anwendung in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinische Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Cosyrel vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cosyrel hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können bei bestimmten Patienten im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei einer Medikationsänderung sowie in Verbindung mit Alkohol.

Demzufolge kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Bisoprolol schließen ein: Kopfschmerzen, Benommenheit, Verschlechterung von bestehendem kardialen Versagen, Hypotonie, Kältegefühl in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Asthenie und Ermüdung.

Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen mit Perindopril schließen ein: Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Paraesthesien, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Muskelkrämpfe, und Asthenie.

##### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder aus Post-Marketing Daten mit Bisoprolol und Perindopril, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Perindopril
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Rhinitis	Selten	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Eosinophilie	-	Gelegentlich*
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Panzytopenie	-	Sehr selten
	Leukopenie	-	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit kongenitalem G-6PD-Mangel	-	Sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	-	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, reversible nach Absetzen	-	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	-	Gelegentlich*
<b>Psychische Erkrankungen</b>	Stimmungsschwankungen		Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	-

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Perindopril
	Alträume, Halluzinationen	Selten	-
	Verwirrtheit	-	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen**	Häufig	Häufig
	Schwindelgefühl**	Häufig	Häufig
	Vertigo	-	Häufig
	Geschmacksstörungen	-	Häufig
	Parästhesie	-	Häufig
	Schlaflosigkeit	-	Gelegentlich*
	Synkope	Selten	Gelegentlich*
	Augenerkrankungen	Sehstörungen	-
Verminderter Tränenfluss (bei Linsenträgern zu berücksichtigen)		Selten	-
Konjunktivitis		Sehr selten	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	-	Häufig
	Hörstörungen	Selten	-
Herzerkrankungen	Palpitationen	-	Gelegentlich*
	Tachykardie	-	Gelegentlich*
	Bradykardie	Sehr häufig	-
	Verschlechterung von bestehendem kardialen Versagen	Häufig	-
	AV-Überleitungsstörungen	Gelegentlich	-
	Arrhythmien	-	Sehr selten
	Angina pectoris	-	Sehr selten
	Myokardinfarkt als mögliche Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und Folgeerscheinungen einer Hypotonie	Häufig	Häufig
	Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten	Häufig	-
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	-
	Vaskulitis	-	Gelegentlich*
	Schlaganfall als mögliche Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	-	Häufig
	Dyspnoe	-	Häufig
	Bronchospasmen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Eosinophile Pneumonie	-	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen	Häufig	Häufig
	Verstopfung	Häufig	Häufig
	Diarrhoe	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	-	Häufig

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Perindopril
	Mundtrockenheit	-	Gelegentlich
	Pankreatitis	-	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Selten	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag	-	Häufig
	Pruritus	-	Häufig
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, der Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich
	Urtikaria	-	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	-	Gelegentlich*
	Pemphigoid	-	Gelegentlich*
	Hyperhidrose	-	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Hitzegefühl, Ausschlag)	Selten	-
	Psoriasis Verschlimmerung	-	Selten*
	Erythema multiforme	-	Sehr selten
	Alopezie	Sehr selten	-
	Beta-Blocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasisähnlichem Ausschlag führen	Sehr selten	-
	<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muskelkrämpfe	Gelegentlich
Muskelschwäche		Gelegentlich	-
Arthralgie		-	Gelegentlich*
Myalgie		-	Gelegentlich*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Niereninsuffizienz	-	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	-	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Erektile Dysfunktion	-	Gelegentlich
	Potenzstörungen	Selten	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Häufig	Häufig
	Ermüdung	Häufig	-
	Thoraxschmerzen	-	Gelegentlich*
	Unwohlsein	-	Gelegentlich*
	periphere Ödeme	-	Gelegentlich*
	Fieber	-	Gelegentlich*
<b>Untersuchungen</b>	Blutharnstoff erhöht	-	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	-	Gelegentlich*
	Leberenzymwerte erhöht	Selten	Selten
	Bilirubin im Blut erhöht	-	Selten
	Erhöhte Triglyzeride	Selten	-
	Hämoglobin erniedrigt und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Perindopril
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Sturz	-	Gelegentlich*

\* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.

\*\* Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Diese sind generell schwach und verschwinden innerhalb von 1-2 Wochen.

Fälle von SIADH wurden mit anderen ACE Hemmern berichtet. Das Auftreten von SIADH kann als sehr seltene aber mögliche Komplikation in Zusammenhang mit einer ACE Hemmer Therapie einschließlich Perindopril eingestuft werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Cosyrel beim Menschen.

### ***Bisoprolol:***

#### Symptome

Generell sind die am häufigsten zu erwartenden Anzeichen einer Beta-Blocker-Überdosierung Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden nur wenige Fälle von Überdosierungen (maximal 2000 mg) mit Bisoprolol bei an Hypertonie und/oder koronarer Herzerkrankungen leidenden Patienten, die Bradykardie und/oder Hypotonie aufwiesen, berichtet; alle Patienten erholten sich. Große interindividuelle Schwankungen bestehen bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Bisoprolol-Einzeldosis, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich besonders empfindlich reagieren.

#### Behandlung

Bei einer Überdosierung muss die Behandlung mit Bisoprolol beendet werden und eine unterstützende und symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Entsprechend den zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol und den Empfehlungen für andere Beta-Blocker sind die folgenden allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, soweit klinisch erforderlich.

*Bradykardie:* Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann ein transvenöser Herzschrittmacher notwendig sein.

*Hypotonie:* Intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und Vasokonstriktoren. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.

*AV-Block (II. oder III. Grades):* Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und mit Isoprenalin-Infusionen oder durch Legen eines transvenösen Herzschrittmachers zu behandeln.

*Akute Verschlechterung von kardialem Versagen:* Intravenöse Gabe von Diuretika, inotrop wirkenden Substanzen und Vasodilatoren.

*Bronchospasmus:* Gabe von Bronchodilatoren wie z. B. Isoprenalin, Beta-2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

*Hypoglykämie:* Intravenöse Gabe von Glucose.

### ***Perindopril***

#### Symptome:

Es sind limitierte Daten zur Überdosierung beim Menschen verfügbar. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, zählen Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst, und Husten.

#### Behandlung:

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung. Bei auftretender Hypotonie ist der Patient in Schocklage zu bringen. Sofern verfügbar, kann eine Behandlung mit Angiotensin II Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen auch in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte- und Kreatinin-Konzentrationen sind kontinuierlich zu überwachen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, andere Kombinationen

ATC-Code: C09BX02

#### Wirkmechanismus

### ***Bisoprolol***

Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta1-Rezeptoren-Blocker ohne intrinsische rezeptorstimulierende Aktivität und ohne relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den Beta2-Rezeptoren in der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur sowie den an der Stoffwechselregulation beteiligten Beta2-Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes und der Beta2-vermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die Beta1-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

### ***Perindopril***

Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzyme - ACE). Das Konversionsenzym, oder Kininase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II, als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid umwandelt. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasma-Reninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit auch zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z.B. Husten) verantwortlich ist.

Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten

zeigen *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### ***Bisoprolol***

Bisoprolol hat keine signifikante negativ inotrope Wirkung.

Die maximale Wirkung von Bisoprolol tritt 3-4 Stunden nach Verabreichung ein. Aufgrund der Plasmahalbwertszeit von 10–12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden erzielt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird im allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

Bei akuter Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz setzt Bisoprolol Herzfrequenz und Schlagvolumen herab und vermindert so das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei längerfristiger Anwendung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Gefäßwiderstand ab. Die Abnahme der Plasma-Renin Aktivität ist auf einen Wirkmechanismus zurückzuführen der auf der antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern basiert.

Die Verringerung der Plasma-Renin Aktivität wird als zugrundeliegender Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern angenommen.

Bisoprolol reduziert die sympathoadrenerge Antwort durch eine Blockade der kardialen beta-adrenergen Rezeptoren. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktilität, was zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauches im Myokard führt, das die gewünschte Wirkung bei Angina in Verbindung mit einer zugrundeliegenden koronaren Herzkrankheit ist..

#### ***Perindopril***

##### *Hypertonie:*

Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet.

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

##### *Herzinsuffizienz:*

Perindopril führt zu einer Entlastung des Herzens durch eine Senkung der Vorlast und Nachlast.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### ***Bisoprolol***

In die CIBIS-II-Studie wurden insgesamt 2647 Patienten eingeschlossen: 83% (n = 2202) wurden der NYHA-Klasse III und 17% (n = 445) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile, symptomatische systolische Herzinsuffizienz (EF < 35% bei der echokardiographischen Messung). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3% auf 11,8% gesenkt (relative Reduktion um 34%). Zudem wurde eine Abnahme der Häufigkeit von plötzlichen Todesfällen (3,6% vs. 6,3%; relative Abnahme 44%) und von Klinikeinweisungen aufgrund von kardialem Versagen (12% vs. 17,6%; relative Abnahme 36%) beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des funktionellen Status der Patienten gemäß der NYHA-Klassifizierung. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase der Bisoprolol-Therapie wurden Klinikeinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53%), Hypotonie (0,23%) oder akuter Dekompensation (4,97%) erforderlich; dies war jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe (0%, 0,3% und 6,74%). Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen tödlichen Schlaganfall bzw. einen Schlaganfall mit nachfolgender Behinderung.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit leichtem bis mittelgradigem chronischen kardialen Versagen (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurfraction  $\leq 35\%$  untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6–24 Monate lang mit einer Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie anfangs eine 6-monatige Therapie mit entweder Bisoprolol oder Enalapril erhalten hatten.

Die Studie ergab eine tendenziell häufigere Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol während der 6-monatigen Initialtherapie eingesetzt worden war. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Per-Protocol-Analyse nicht gezeigt werden; aber die beiden Strategien zur Initialbehandlung von chronischem kardialen Versagen führten bis zum Ende der Studie zu einer vergleichbaren Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts Tod und Krankenhauseinweisung (32,4% nach Initialbehandlung mit Bisoprolol vs. 33,1% nach Initialbehandlung mit Enalapril, bezogen auf die Per-Protocol-Population). Die Studie zeigte, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischen kardialen Versagen eingesetzt werden kann.

### ***Perindopril***

#### *Hypertonie:*

Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet.

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

Eine zusätzliche Therapie mit einem Thiaziddiuretikum verursacht einen additiven Synergismus.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko einer durch die Diuretikatherapie induzierten Hypokaliämie.

#### *Herzinsuffizienz:*

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben gezeigt:

- Verringerter links- und rechtsventrikulärer Füllungsdruck,
- Reduzierter Gesamtwiderstand der peripheren Gefäße,
- Erhöhtes Herzzeitvolumen und verbesserter Herzindex.

In Vergleichsstudien führte die erstmalige Gabe von 2,5 mg Perindopril Arginin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz nicht zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks im Vergleich zu Placebo.

#### *Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:*

Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren.

12218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril Arginin) oder 6108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine vorangegangene Revaskularisation der Koronarien. Die meisten

Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Beta-Blockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt um 1,9 % (relative Risikoreduktion von 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisation in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2 % entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) im primären Endpunkt verglichen mit Placebo zu beobachten.

In einer Patienten-Untergruppe der EUROPA Studie, definiert in einer Post-Hoc Analyse, die mit Beta-Blocker behandelt wurde zeigte die Gabe von Perindopril und Beta-Blocker (n=3789) eine signifikante absolute Reduktion von 2,2% (relative Risikoreduktion von 24%, 95%CI [9,5; 36,4]) im Vergleich zu der Gabe von Beta-Blockern ohne Perindopril (n=3745) bei der Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation.

*Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS); Daten klinischer Studien:*

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 begleitet von nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde.

Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung).

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Cosyrel bei Kindern vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cosyrel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Hypertonie, ischämischen koronaren Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Bisoprolol und Perindopril aus Cosyrel, unterscheidet sich nicht signifikant zu Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Bisoprolol und Perindopril bei separater Einnahme in der Monotherapie.

## ***Bisoprolol***

### Resorption

Bisoprolol wird nahezu vollständig (>90%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und, aufgrund des geringen hepatischen First-Pass-Effekts (etwa 10%), resultiert eine Bioverfügbarkeit von etwa 90% bei oraler Anwendung.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%.

### Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird vom Körper auf zwei Wegen ausgeschieden: 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50% werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Gesamt-Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Bei einer Plasmahalbwertszeit von 10–12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe erzielt.

### *Besondere Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere erfolgt, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht in Studien untersucht. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration unter Steady-State-Bedingungen  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  Stunden.

## ***Perindopril:***

### Resorption

Perindopril wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine, hauptsächlich an das Angiotensin-Converting-Enzym, liegt bei 20 %, ist jedoch konzentrationsabhängig.

### Biotransformation

Perindopril ist eine Prodrug. 27 % der eingenommenen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metabolite, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, ist Perindopril Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen einzunehmen.

### Elimination

Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein Steady-State erreicht.

### Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und Plasmaexposition nachgewiesen.

### *Besondere Patientengruppen*

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt.

Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), ist erstrebenswert.

Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### ***Bisoprolol***

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Bisoprolol keine Wirkung auf die Fertilität oder andere allgemeine Ergebnisse der Reproduktion.

Wie andere Beta-Blocker auch, verursachte Bisoprolol in hoher Dosierung maternale (herabgesetzte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

#### ***Perindopril***

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.

Mutagenität wurde weder bei *in vitro*- noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Cosyrel enthält bekannte Wirkstoffe, Bisoprolol und Perindopril. Cosyrel wird zum direkten Ersatz der einzelnen Dosen von Bisoprolol und Perindopril verordnet, wodurch es zu keiner Erhöhung der Umweltexposition kommt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose PH 102 (E460),  
Calciumcarbonat (E170)  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Natriumstärkeglykolat Typ A (E468)  
Wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E572)  
Croscarmellose Natrium (E468)

#### *Filmüberzug:*

Glycerol (E422)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 6000

Magnesiumstearat (E572)  
Titandioxid (E171)  
Eisenoxid gelb (E172)  
Eisenoxid rot (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Polypropylen Tablettenbehältnis mit 10 Filmtabletten: 24 Monate.  
Polypropylen Tablettenbehältnis mit 28 oder 30 Filmtabletten: 30 Monate.  
HDPE Tablettenbehältnis mit 100 Filmtabletten: 30 Monate.

Tablettenbehältnis mit 10 Filmtabletten: Cosyrel innerhalb von 20 Tagen nach dem ersten Öffnen aufbrauchen.

Tablettenbehältnis mit 28 oder 30 Filmtabletten: Cosyrel innerhalb von 60 Tagen nach dem ersten Öffnen aufbrauchen.

Tablettenbehältnis mit 100 Filmtabletten: Cosyrel innerhalb von 100 Tagen nach dem ersten Öffnen aufbrauchen.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Tablettenbehältnis mit 10, 28 oder 30 Filmtabletten: weißes Polypropylen-Tablettenbehältnis mit einem LDPE- Durchflussverminderer und einem weißen undurchsichtigen Verschluss, der ein feuchteabsorbierendes Gel enthält.

Tablettenbehältnis mit 100 Filmtabletten: HDPE Tablettenbehältnis mit einem Polypropylen-Verschluss, der ein Trocknungsmittel enthält.

Umkarton mit 1 Tablettenbehältnis mit 10, 28, 30 oder 100 Filmtabletten

Umkarton mit 3 Tablettenbehältnissen mit 28 oder 30 Filmtabletten

Umkarton mit 4 Tablettenbehältnissen mit 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 136791

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.02.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2018

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.