

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cosyrel 10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit


2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia (joka vastaa 8,49 mg:aa bisoprololia) ja 5 mg perindopriiliarginiinia (joka vastaa 3,395 mg:aa perindopriilia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunaisen beige, pyöreä, kaksikerroksinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm ja kuperan pinnan säde on 12,7 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”” ja vastakkaiselle puolelle ”10/5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cosyrel on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi hypertensiota ja/tai stabiilia sepelvaltimotautia sairastaville aikuispotilaille (jos potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai potilaalle on tehty revaskularisaatio) ja/tai potilaille, joilla on stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion systolinen toimintahäiriö, kun potilaan sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti annettavilla samansuuruisilla bisoprololi- ja perindopriiliannoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Potilaan tila pitää stabiloida samansuuruisina annoksina vähintään 4 viikon ajan käytettävillä bisoprololilla ja perindopriilillä. Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, annos on titrattava erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellun Cosyrel 5 mg/5 mg -annoksen pitää perustua kreatiniinipuhdistumaan taulukon 1 mukaisesti:

Taulukko 1. Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suositeltu vuorokausiannos
$Cl_{CR} \geq 60$	Yksi Cosyrel 10 mg/5 mg -tabletti
$Cl_{CR} < 60$	Ei sovellu. Annos suositellaan titraamaan yksilöllisesti käyttämällä samoja vaikuttavia aineita sisältäviä erillisiä valmisteita

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Cosyrel-annostuksen pitää perustua munuaisten toimintaan.

Pediatriset potilaat

Cosyrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Käyttöä lapsille ja nuorille ei siksi suositella.

Antotapa

Cosyrel-tabletit pitää ottaa kerta-annoksena kerran päivässä aamuisin ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjille
- Akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoimintakohtausten aikana dekompensoitio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- Sydänperäinen sokki
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinus-eteiskatkos
- Oireinen bradykardia
- Oireinen hypotensio
- Vaikea keuhkoastma tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- Vaikea-asteinen ahtauttava perifeerinen valtimosairaus tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- Hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- Metabolinen asidoosi
- Aiemmin sairastettu angioedeema, joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Cosyrel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1)
- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki kumpaakin vaikuttavaa ainetta koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös Cosyrel-tabletteja.

Hypotensio:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on esim. diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysihoidosta, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta riippumatta siitä liittykö tähän munuaisten vajaatoimintaa vai ei. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja jotka tähän liittyen käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja tai joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on tavanomaista suurempi oireisen matalan verenpaineen riski. Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosairaus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai matala verenpaine, perindopriili voi laskea systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, Cosyrel-annosta tulee pienentää tai hoito lopettaa vähitellen käyttämällä samoja vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina.

Yliherkkyys/angioedeema:

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa Cosyrel-hoito on lopetettava välittömästi. Beetasalpaajahoidoa on jatkettava. Potilaan tilan seuranta pitää aloittaa ja jatkaa sitä siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi. Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turvotusta, voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, ääninelimen tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmasteiden tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta pitää seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski ACE:n estäjähoitoon yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvauksella tai ultraäänitutkimuksella, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjillä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteealla saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoitoon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteealla lopetetaan, perindopriilihoitoon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö: mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta:

ACE:n estäjiin on liittynyt harvoin oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja johtaa (toisinaan) potilaan kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu keltaisuutta tai potilaan maksaentsyymipitoisuudet suurenevat huomattavasti, hoito ACE:n estäjillä pitää keskeyttää ja lääkärin pitää seurata potilasta asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Rotu:

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa yleisemmin mustaihoisille kuin muille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, myös perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

Yskä:

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida Cosyrel-hoitoa saavilla potilailla osana yskän erotusdiagnoosia.

Hyperkalemia:

Joillakin potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon, myös perindopriilihoidon, aikana. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoimintaa, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisiin tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) käyttö. Kaliumlisiin, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tiheästi väliajoin (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdistelmänä litiumin kanssa:

Litiumin ja perindopriilin yhdistelmäkäyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5)

Käyttö yhdistelmänä kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisiin tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden kanssa:

Perindopriilin käyttöä yhdistelmänä kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisiin tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa, ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Käyttö yhdistelmänä kalsiumkanavan salpaajien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa:

Bisoprololin käyttöä yhdistelmänä verapamiilin tai diltiatseemin tyypisten kalsiumkanavan salpaajien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Hoidon lopettaminen:

Beetasalpaajahoidon äkillistä lopettamista pitää välttää, etenkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, koska sydänsairaus saattaa tällöin tilapäisesti pahentua. Annosta pitää pienentää vähitellen mieluiten kahden viikon aikana samoja vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina käyttäen, ja samaan aikaan aloitetaan tarvittaessa korvaushoito.

Bradykardia:

Jos leposyke hidastuu hoidon aikana alle 50–55 lyöntiin minuutissa ja potilaalla on bradykardiaan liittyviä oireita, Cosyrel-annosta pitää titrata pienemmäksi samoja vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina ja bisoprololia tarkoituksenmukaisena annoksena käyttäen.

Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos:

Jos potilaalla on ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, beetasalpaajien käytössä on niiden negatiivisen dromotrooppisen vaikutuksen vuoksi oltava varovainen.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:

Perindopriilin, kuten muidenkin ACE:n estäjien, käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on mitraaliläpän ahtauma ja vasemman kammion ulosvirtauseste, kuten aortta-ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Prinzmetalnin angina:

Beetasalpaajat saattavat lisätä Prinzmetalnin anginaa sairastavien potilaiden anginakohtausten lukumäärää ja pidentää niiden kestoa. Selektiivisten beeta-1-salpaajien käyttö on lievissä tapauksissa mahdollista, mutta vain yhdistelmänä vasodilataattorien kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, Cosyrel-vuorokausiannos pitää säätää kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Kalium- ja kreatiniinipitoisuudet on mitattava näiltä potilailta rutiiniluonteisesti osana heidän normaalia hoitoaan (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon aloittamisesta johtuva matala verenpaine saattaa vielä edelleen huonontaa munuaisten toimintaa. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut ohimenevää.

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on esiintynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vaikea-asteisen hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaara. Tämän potilasryhmän hoito pitää aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa pienillä annoksilla ja titraamalla annosta varovasti. Koska diureettihoito saattaa altistaa edellä mainitulle tilanteelle, diureettien käyttö pitää lopettaa ja munuaisten toimintaa pitää seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Joillekin verenpainepotilaille, joilla ei ollut aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Diureetti- ja/tai perindopriiliannoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalaisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Munuaisensiirto:

Perindopriiliarginiinin käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Hemodialyysipotilaat:

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille, joita on dialysoitu nopeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaisen dialyysikalvon tai toisentyypisen verenpainelääkkeen käyttöä.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin (low-density lipoproteins) yhteydessä:

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu esiintyneen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä väliaikaisesti ennen jokaista afereesia.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätys-hoidon yhteydessä:

ACE:n estäjähoitoon aikana siedätyshoitoa (esim. pistäisen myrky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältyttiin yliherkkyysoireilta, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

Bisoprololi saattaa muiden beetasalpaajien tavoin lisätä herkkyyttä allergeeneille sekä anafylaktoidisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinihoidosta ei aina saada oletettua hoitotehoa.

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia:

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriiliä tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, joilla on sidekudostauti, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos perindopriiliä käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, on suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

Bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet):

Keuhkoastman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä on annettava yhtä aikaa keuhkoputkia laajentavaa hoitoa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annosta.

Diabetespotilaat:

Cosyrel-valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos diabetes mellitusta sairastavan potilaan verensokeriarvoissa todetaan suuria vaihteluita. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian oireet.

Tiukka paasto:

Tiukkaa paastoa noudattavien potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta.

Perifeerisiä valtimoita tukkeuttava sairaus:

Beetasalpaajat saattavat pahentaa oireita, etenkin hoitoa aloitettaessa.

Anestesia:

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöiden ja sydänlihaksen hapenpuutteen esiintymistä yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa tulisi jatkaa perioperatiivisesti. Anestesia- ja lääketieteen pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktioiden varalta, joita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain alentamalla siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, perindopriili voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisyksellä.

Psoriaasi:

Potilaille, joilla on tai on ollut psoriaasi, on määrättävä beetasalpaajia vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Feokromosytooma:

Jos potilaalla tiedetään olevan feokromosytooma tai sitä epäillään, bisoprololi pitää antaa aina yhdistelmänä jonkin alfareseptorin salpaajan kanssa.

Tyreotoksikoosi:

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

Primaari aldosteronismi:

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiinialdosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Raskaus:

Jos ACE:n estäjä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Sydämen vajaatoiminta:

Bisoprololihoidosta ei ole kokemusta potilaista, joilla on sydämen vajaatoimintaa sekä jokin seuraavista sairauksista:

- insuliini riippuvainen diabetes mellitus (tyypin I diabetes)
- vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta
- restriktiivinen kardiomyopatia
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä läppäsairaus
- sydäninfarkti viimeksi kuluneiden 3 kuukauden aikana.

Apuaineet:

Natriumpitoisuus

Cosyrel sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu yhteisvaikutuksia bisoprololin ja perindopriilin välillä. Seuraavassa esitetään vain yhteisvaikutukset, joita tiedetään esiintyvän muiden valmisteiden ja tämän valmisteiden erillisten vaikuttavien aineiden välillä.

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet:

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):

Aliskireeni:

Cosyrel-valmisteeseen ja aliskireenin samanaikainen käyttö diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista, koska siihen liittyy hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden lisääntymisen riski.

Kehonulkoiset hoidot:

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä:

Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteeseen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriliin ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua

viimeisestä perindopriiliannoksesta. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteeseen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Bisoprololiin liittyvät

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyyliidopa, moksonidiini, rilmenidiini):

Keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa heikentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pienentyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen beetasalpaajahoidon keskeyttämistä, voi lisätä ”rebound”-hypertension riskiä.

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi; lidokaiini, fenytoiini; flekainidi, propafenoni):
Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Kalsiumkanavan salpaajista verapamiili ja vähäisemmässä määrin diltiatseemi:

Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoidoa saaville potilaille voi johtaa vaikea-asteiseen hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.

Perindopriiliin liittyvät

Aliskireeni:

Muuta kuin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski suurenee.

ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikainen käyttö:

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.

Estramustiini:

Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioedeeman, riski.

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli):

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kaliumsuolat:

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset).

Perindopriilin käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on tästä huolimatta aiheellista, niiden käytössä pitää olla varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin. Spirololaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnan hoitoon, ks. jäljempänä.

Litium:

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön aikana on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiummyrkytystä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Bisoprololiin ja perindopriiliin liittyvät

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet):

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Bisoprololin samanaikainen käyttö insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta. Beetareseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 3 g/päivä):

Cosyrel-valmisteen käyttö samaan aikaan non-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (eli asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävinä annoksina käytettynä, COX-2-estäjien ja epäselektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa saattaa heikentää bisoprololin ja perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousua erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Tällaisessa yhdistelmähoidossa pitää olla varovainen, erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulisi huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.

Verenpainetta alentavat lääkeaineet ja vasodilataattorit:

Verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja vasodilataattorien (kuten nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden vasodilataattorien) tai muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. trisyklisen masennuslääkkeiden, barbituraattien, fentiatsiinien) samanaikainen käyttö saattaa lisätä perindopriilin ja bisoprololin hypotensiivisten vaikutusten riskiä.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anestesia-aineet:

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisen antidepressanttien ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen.

Bisoprololin samanaikainen käyttö anestesia-aineiden kanssa saattaa vaimentaa refleksitakykardiaa ja lisätä hypotension riskiä.

Sympatomimeetit:

Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): käyttö yhdistelmänä bisoprololin kanssa saattaa heikentää kummankin lääkeaineen vaikutuksia.

Sekä beeta- että alfareseptoreita aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): käyttö yhdistelmänä bisoprololin kanssa saattaa tuoda esiin näiden lääkeaineiden alfareseptorivälitteiset verisuonia supistavat vaikutukset, joista aiheutuu verenpaineen nousua ja katkokävelyn pahenemista. Tällaisten yhteisvaikutusten katsotaan olevan todennäköisempiä epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Bisoprololiin liittyvät

Dihydropyridiiniyypiset kalsiumkanavan salpaajat, kuten felodipiini ja amlodipiini:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois riskiä, että kammion pumppaustoiminta heikentyy edelleen.

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.

Parasympatomimeetit:

Samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja lisätä bradykardian riskiä.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat):

Samanaikainen käyttö saattaa lisätä bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Digitalisglykosidit:

Sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Perindopriiliin liittyvät

Baklofeeni:

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

Kaliumia säästämättömät diureetit:

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen mahdollisuutta voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista pienillä ja hitaasti suurennettavilla annoksilla.

Jos aiempi diureettihoito on kohonneen valtimopaineen yhteydessä saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajautta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjähoidon aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurennettavilla annoksilla.

Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla, ACE:n estäjähoito on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen.

Munuaistoimintaa (kreatiniinipitoisuuksia) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni):

Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5–50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjähoitoa:

NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40 % ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski suurentunut, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoitoa aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seuranta viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Rasekadotriili:

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).

mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi):

mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Bisoprololiin liittyvät

Meflokiini:

Lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät):

Beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

Perindopriiliin liittyvät

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):

Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

Kulta:

Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Vaikuttavista aineista erikseen saatujen tietojen perusteella Cosyrel-valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella ja toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sen käyttö on vasta-aiheista.

Bisoprololi

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle (heikentävät istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman kohtuun, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen ja haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta1-selektiivisiä salpaajia. Bisoprololihoitoa ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun ja istukan verenkiertoa ja sikiön kasvua pitää seurata. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, jotakin toista hoitoa pitää harkita. Vastasyntynyttä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin kolmen ensimmäisen elinpäivän aikana.

Perindopriili

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Cosyrel-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Ei tiedetä, erittykö bisoprololi ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä imetystä ei suositella bisoprololihoidon aikana.

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa

Hedelmällisyys:

Cosyrel-valmisteen käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cosyrel ei vaikuta suoraan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa tai alkoholin nauttimisen yhteydessä.

Tämän seurauksena ajokyky tai koneiden käyttökyky voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Yleisimmät bisoprololin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat päänsärky, heitehuimaus, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, liian matala verenpaine, kylmät raajat, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, voimattomuus ja uupumus.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja perindopriilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat päänsärky, heitehuimaus, kiertoahuimaus (vertigo), parestesiat, näköhäiriöt, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, makuaistin häiriöt, dyspepsia, ihottuma, kutina, lihaskrampit ja astenia.

Haittavaikutustaulukko:

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu bisoprololilla tai perindopriilillä erillisinä valmisteina tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ja ne on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys	
		Bisoprololi	Perindopriili
Infektiot	Nuha	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Eosinofilia	-	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Pansytopenia	-	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	-	Hyvin harvinainen
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos	-	Hyvin harvinainen
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen	-	Melko harvinainen*
	Hyponatremia	-	Melko harvinainen*
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	-	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen	-
	Painajaiset, hallusinaatiot	Harvinainen	-
	Sekavuus	-	Hyvin harvinainen
Hermosto	Päänsärky**	Yleinen	Yleinen
	Heitehuimaus**	Yleinen	Yleinen
	Kiertoahuimaus (vertigo)	-	Yleinen
	Makuaistin häiriöt	-	Yleinen
	Parestesiat	-	Yleinen
	Uneliaisuus	-	Melko harvinainen*
	Synkopee	Harvinainen	Melko harvinainen*
Silmät	Näköhäiriö	-	Yleinen
	Vähentynyt kyynelnesteen erityis (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja)	Harvinainen	-
	Sidekalvotulehdus	Hyvin harvinainen	-
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	-	Yleinen
	Kuulohäiriöt	Harvinainen	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys	
		Bisoprololi	Perindopriili
Sydän	Sydämentykytys	-	Melko harvinainen*
	Takykardia	-	Melko harvinainen*
	Bradykardia	Hyvin yleinen	-
	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen	Yleinen	-
	Eteis-kammiojohtumisen häiriöt	Melko harvinainen	-
	Sydämen rytmihäiriöt	-	Hyvin harvinainen
	Angina pectoris	-	Hyvin harvinainen
	Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta aiheutuva sydäninfarkti (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	Yleinen	Yleinen
	Raajojen kylmyyden tunne tai tunnottomuus	Yleinen	-
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	-
	Vaskuliitti	-	Melko harvinainen*
	Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta mahdollisesti aiheutuva aivohalvaus (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	-	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	-	Yleinen
	Hengenahdistus	-	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	-	Hyvin harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	-	Yleinen
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	-	Hyvin harvinainen
	Sytolyttinen tai kolestaattinen hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	-	Yleinen
	Kutina	-	Yleinen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)	-	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	-	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysreaktiot	-	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*
	Liikahikoilu	-	Melko harvinainen
	Yliherkkyysreaktiot (kutina, punoitus ja ihottuma)	Harvinainen	-
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen*
	Erythema multiforme	-	Hyvin harvinainen
	Alopesia	Hyvin harvinainen	-
	Beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä ihottumaa	Hyvin harvinainen	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit	Melko harvinainen	Yleinen
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	-
	Nivelsärky	-	Melko harvinainen*
	Lihassärky	-	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsätiet	Munuaisten vajaatoiminta	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	-	Melko harvinainen
	Potenssihäiriöt	Harvinainen	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys	
		Bisoprololi	Perindopriili
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Yleinen
	Uupumus	Yleinen	-
	Rintakipu		Melko harvinainen*
	Sairaudentunne	-	Melko harvinainen*
	Raajojen turvotus	-	Melko harvinainen*
	Kuume	-	Melko harvinainen*
Tutkimukset	Suurentunut veren ureapitoisuus	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut maksaeentsyymipitoisuus	Harvinainen	Harvinainen
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	Harvinainen
	Suurentunut veren triglyseridipitoisuus	Harvinainen	-
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset	-	Melko harvinainen*

*Spontaanisti raportoitujen haittatapahtumien esiintymistiheydet on laskettu kliinisten tutkimusten perusteella

** Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät usein 1–2 viikon kuluessa.

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoidon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Cosyrel-yliannoksesta ihmiselle ei ole tietoja.

Bisoprololi

Oireet:

Tavallisesti yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Hypertensio- ja/tai sepelvaltimotautipotilailla on tähän mennessä ilmoitettu muutamia bisoprololin yliannostustapauksia (korkeintaan 2000 mg), jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle suurelle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti, ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat luultavasti erittäin herkkiä.

Hoito:

Yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri eliminoidu dialyysin avulla. Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muita beetasalpaajia koskevien suositusten perusteella on harkittava seuraavia yleistoimenpiteitä, kun kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta vietävän sydämentahdistimen asentaminen saattaa joissakin olosuhteissa olla tarpeen.

Hypotensio: annetaan nesteitä ja vasopressoreita laskimoon. Myös glukagonin annosta laskimoon saattaa olla apua.

Eteis-kammiokaikos (toisen tai kolmannen asteen): potilasta seurataan tarkasti ja annetaan isoprenaliini-infuusio tai asennetaan laskimon kautta sydämentahdistin.

Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: annetaan laskimoon diureetteja, inotrooppisia aineita, vasodilataattoreita.

Bronkospasmi: annetaan keuhkoputkia laajentavaa hoitoa, kuten isoprenaliinia, beeta-2-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: annetaan glukoosia laskimoon.

Perindopriili

Oireet:

Yliannostuksesta ihmisille on vain niukasti tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Hoito:

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa infuusiona laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiinipitoisuuksia pitää seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, muut yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: C09BX02

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi

Bisoprololi on vahvasti beeta1-selektiivinen adrenergisiä reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileälihakseen beeta2-reseptoreihin ja aineenvaihdunnan säätelyn beeta2-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta1-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

Perindopriili

Perindopriili estää entsyymiä, joka muuttaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi (ACE).

Konvertaasi entsyymi eli kininaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kininiinjärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisoprololi

Bisoprololilla ei ole merkittäviä negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

Bisoprololin vaikutukset ovat voimakkaimmillaan 3–4 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Bisoprololin puoliintumisaika on 10–12 tuntia, joten se vaikuttaa 24 tunnin ajan.

Bisoprololin suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 2 viikon kuluttua.

Sepelvaltimotautia ilman kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille akuutisti annettu bisoprololi hidastaa sydämen sykettä ja vähentää lyöntitilavuutta ja vähentää siten sydämen minuuttitilavuutta ja hapenkulutusta. Aluksi lisääntynyt ääreisverenkierron vastus vähenee kroonisessa käytössä. Beetasalpaajien verenpainetta alentavan vaikutusmekanismin oletetaan perustuvan plasman reniiniaktiivisuuden vähenemiseen.

Bisoprololi salpaa sydämen beeta-adrenergisia reseptoreita ja vähentää siten sympatoadrenergista vastetta. Tämä hidastaa sydämen sykettä ja vähentää sydämen supistuvuutta, jolloin sydänlihaksen hapenkulutus vähenee, mikä on toivottu vaikutus sepelvaltimotautiin liittyvän rasisurintakivun hoidossa.

Perindopriili

Hypertensio:

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Sydämen vajaatoiminta:

Perindopriili vähentää sydämen kuormitusta vähentämällä esikuormitusta ja jälkikuormitusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bisoprololi

CIBIS II -tutkimuksessa oli mukana 2647 potilasta. 83 % (n = 2202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus väheni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen väheneminen 34 %). Myös äkkikuolemien (3,6 % vs. 6,3 %, suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineiden sydämen vajaatoimintakohtausten (12 % vs. 17,6 %, suhteellinen väheneminen 36 %) määrät vähenivät. Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoiton alussa ja titrausvaiheessa muutama potilas joutui sairaalahoitoon bradykardian (0,53 %), hypotension (0,23 %) ja akuutin dekompensoinnin (4,97 %) vuoksi, mutta näiden tapausten lukumäärät eivät olleet suuremmat kuin lumelääkeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan tai toimintakyvyttömyyteen johtaneiden aivohalvausten määrä oli tutkimuksen aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 lumelääkeryhmässä.

CIBIS III -tutkimukseen osallistui 1010 iältään ≥ 65 -vuotiaasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA-luokka II tai III) ja vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 35 %, ja joita ei ollut aikaisemmin hoidettu ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensiinireseptorin salpaajilla. Potilaat saivat aluksi 6 kuukauden ajan joko bisoprololia tai enalapriilia ja sen jälkeen 6–24 kuukauden ajan bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmää.

Bisoprololia kuuden ensimmäisen kuukauden ajan saaneiden ryhmässä kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista näytti esiintyvän yleisemmin. *Per-protocol*-analyysillä ei voitu osoittaa, että bisoprololi olisi aloitushoitona vertailukelpoinen enalapriilin kanssa, vaikka molemmilla sydämen vajaatoiminnan hoidon aloitusstrategioilla esiintyi tutkimuksen lopussa yhtenäisenä määränä ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemantapauksia ja sairaalahoitojaksoja (32,4 % bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä vs. 33,1 % enalapriilia ensin saaneiden ryhmässä, *per-protocol*-populaatio). Tutkimus osoitti, että

bisoprololia voidaan käyttää myös iäkkäiden sydämen vajaatoimintapotilaiden hoitoon, kun sairaus on lievä tai kohtalainen.

Perindopriili

Hypertensio:

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension (lievän, kohtalaisen ja vaikean) hoidossa. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoivien potilaiden verenpaine korjautuu normaaliksi kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja pienentää media:lumen-suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureettivalmisteen käyttö liittänoishoitona saa aikaan additiivistyyppisen vaikutuksen. ACE:n estäjän ja tiatsidin käyttö yhdistelmänä vähentää myös diureettihoidon liittyvää hypokalemian riskiä.

Sydämen vajaatoiminta:

Tutkimukset sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron kokonaisvastus vähenee
- sydämen minuuttivolumi ja sydämen minuutti-indeksi suurenevät.

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että 2,5 mg:n perindopriiliarginiiniannos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen sydämen vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on stabiili sepelvaltimotauti:

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhatta kaksisataakaheksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilitertbutyyliamiinia (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sepelvaltimotauti, mutta ei sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten verihiihtaleiden estäjää, lipidipitoisuutta alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty. Hoito perindopriilitertbutyyliamiiniannoksella 8 mg (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneminen 20 %, luottamusväli 95 % [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %, joka vastaa suhteellisen riskin pienemistä 22,4 %:lla (luottamusväli 95 % [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

EUROPA-tutkimuksen *post-hoc*-analyysissä määritellyssä beetasalpaajilla hoitoa saaneiden potilaiden osajoukossa perindopriilin lisäämistä beetasalpaajahoitoon (n = 3789) verrattiin ilman perindopriiliä annettuun beetasalpaajahoitoon (n = 3745). Tässä tutkimuksessa todettiin, että yhdistetyn päätetapahtuman (kuolleisuus sydän- ja verisuonitautiin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty) absoluuttinen väheneminen (2,2 %) oli merkitsevä yhdistelmähoidossa pelkkään beetasalpaajahoitoon verrattuna (suhteellinen riski väheni 24 %, luottamusväli 95 % [9,5; 36,4]).

Kliiniset tutkimustiedot reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoissalpauksesta:

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin hoitotuloksiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease

Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Cosyrel-valmisteen käytöstä lapsille ei ole tietoja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt valmistekohtaisen vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cosyrel-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hypertension, stabiilin iskeemisen sepelvaltimotaudin ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Bisoprololin ja perindopriilin imeytymisnopeudessa ja -tehossa Cosyrel-valmisteesta ei ole merkittäviä eroja verrattuna bisoprololin ja perindopriilin imeytymisnopeuteen ja -tehoon vain toista näistä valmisteista monoterapiana käytettäessä.

Bisoprololi

Imeytyminen

Bisoprololi imeytyy maha-suolikanavasta lähes täydellisesti (> 90 %). Koska se käy läpi vähäisen maksan ensikierron metabolian (noin 10 %), sen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on noin 90 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Plasman proteiineihin on sitoutuneena n. 30 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi erittyy elimistöä kahta reittiä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisten kautta. Loput 50 % erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia, ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Erityispotilasryhmät

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Bisoprololin farmakokinetiikkaa potilailla,

joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, ei ole tutkittu. Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa ovat suurempia ja puoliintumisaika on pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Vakaan tilan suurin pitoisuus plasmassa 10 mg:n päiväannoksella on 64 ± 21 ng/ml ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

Perindopriili

Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatista sitoutuu plasman proteiineihin 20 %, pääasiassa ACE:hen, mutta sitoutuminen riippuu pitoisuudesta.

Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Aktiivisen perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat inaktiivisia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriiliarginiini pitää ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriala.

Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsaan, ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

Lineaarisuus

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Erityispopulasryhmät:

Perindopriilaatin eliminaatio on tavallista hitaampaa, jos lääkettä käyttää vanhus tai henkilö, jolla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos pitää säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bisoprololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Bisoprololi ei vaikuttanut lisääntymistoksisuustutkimuksissa hedelmällisyyteen eikä muihin hedelmällisyyteen liittyviin yleisiin tuloksiin.

Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina emoon kohdistunutta toksisuutta (vähentynyt ravinnonotto ja painon väheneminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta se ei ollut teratogeenista.

Perindopriili

Kroonista oraalista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisuutta.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. ACE:n estäjien lääkeaineluokkaan kuuluvilla valmisteilla on kuitenkin osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja - jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi:

Cosyrel sisältää tunnettuja vaikuttavia aineita, bisoprololia ja perindopriilia. Cosyrel-valmistetta määrätään korvaamaan suoraan erillisinä valmisteina yksilöllisinä annoksina käytetty bisoprololi ja perindopriili, joten ympäristöaltistus ei lisäänty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Selluloosa, mikrokiteinen PH 102 (E 460)

Kalsiumkarbonaatti (E 170)

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (E 468)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)

Magnesiumstearaatti (E 572)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Tabletin kalvopäällyste:

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 572)

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Polypropeeninen tablettipurkki, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia: 24 kuukautta.

Polypropeeninen tablettipurkki, jossa 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia: 30 kuukautta.

Suurtiheyspolyeteeninen tablettipurkki, jossa 100 kalvopäällysteistä tablettia: 30 kuukautta.

Tablettipurkki, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia: Käytä 20 päivän kuluessa avaamisesta

Tablettipurkki, jossa 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia: Käytä 60 päivän kuluessa avaamisesta.

Tablettipurkki, jossa 100 kalvopäällysteistä tablettia: Käytä 100 päivän kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytys- tai kuljetusolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

Tablettipurkki, jossa 10, 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia: valkoinen polypropeeninen tablettipurkki, jossa pientiheyspolyeteeninen välikansi ja kuivausainegeeliä sisältävä valkoinen läpinäkymätön kansi.

Tablettipurkki, jossa 100 kalvopäällysteistä tablettia: suurtiheyspolyeteeninen tablettipurkki, jossa kuivausainetta sisältävä polypropeeninen kansi.

Kotelo, jossa olevassa 1 tablettipurkissa on 10, 28, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 3 tablettipurkissa on 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 4 tablettipurkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32857

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.04.2020

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kotisivuilta.