

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COSIMPREL 5 mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bisoprolol fumarat : 5 mg (4,24 mg bisoprolole eşdeğer)


Perindopril arjinin: 5 mg (3,395 mg perindoprile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

8,3 mm uzunluğunda ve 4,5 mm genişliğinde, bir yüzüne  diğer yüzünde '5/5' baskılı pembe bej, oblong, çift katmanlı çentikli film kaplı tablet.

COSIMPREL 5 mg / 5 mg çentikli tablet, 2 eşit doza bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kombinasyonda olduğu gibi eş zamanlı olarak aynı doz seviyesinde verilen bisoprolol ve perindopril ile yeterince kontrol edilen yetişkin hastalarda hipertansiyon ve/veya stabil koroner arter hastalığı ve/veya kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde endikedir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Olağan pozoloji günde bir kez bir tablettir.

Sabit doz kombinasyonu başlangıç tedavisi için uygun değildir.

Bisoprolol 2,5 mg ve perindopril 2,5 mg ile stabilize olan hastalar için: günde bir kere bir yarım 5 mg/5 mg tablet.

Pozolojinin değiştirilmesi gerekirse, bireysel bileşenler için titrasyon yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Uygulama şekli:

COSIMPREL tablet günde bir kere sabah öğünden önce tek doz olarak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği :

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması Tablo 1’de gösterildiği gibi kreatinin klirensine bağlı olarak yapılmalıdır (Bölüm 4.4 ve 5.2’ye bakınız).

Tablo 1: Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Önerilen günlük doz
$Cl_{CR} \geq 60$	Bir tablet COSIMPREL 5mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Yarım tablet COSIMPREL 5mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	Uygun değildir. Ayrı ayrı bileşenler ile bağımsız doz titrasyonu önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. (Bölüm 4.4 ve 5.2’ye bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

COSIMPREL’in çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Hiçbir veri bulunmamaktadır. Bu yüzden, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

COSIMPREL renal fonksiyonlara göre verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelere veya başka herhangi bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık
- Akut kalp yetmezliği veya intravenöz inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği atakları sırasında
- Kardiyojenik şok
- İkinci veya üçüncü derece AV blok (pacemaker/kalp pili olmaksızın)
- Hasta sinüs sendromu
- Sinoatriyal blok
- Semptomatik bradikardi
- Semptomatik hipotansiyon
- Şiddetli bronşiyal astım veya şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Şiddetli oklüzif periferik arter hastalıkları veya Raynaud sendromunun şiddetli formları
- Tedavi edilmemiş feokromositoma (Bölüm 4.4’e bakınız).
- Metabolik asidoz
- Önceki ADE inhibitör tedavisiyle ilişkili anjiyoödem öyküsü (bkz. Bölüm 4.4)
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem

- Gebelik (Bölüm 4.4 ve 4.6'ya bakınız)
- COSIMPREL ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımını diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1)
- Sakubitril/valsartan ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Kanın negatif yüklü yüzeyler ile temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler (bkz. Bölüm 4.5)
- Önemli bilateral renal arter stenozu veya tek fonksiyonel böbrekte renal arter stenozu (bkz.Bölüm 4.4)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her bileşenle ilgili tüm kullanım uyarıları ve önlemleri COSIMPREL'e uygulanabilmektedir.

Hipotansiyon:

ADE inhibitörleri kan basıncında düşüşe sebep olabilmektedir. Semptomatik hipotansiyon komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren görülebilmektedir ve volüm kaybı olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır, ör., diüretik tedavi, diyet tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma ile ya da renine-bağımlı şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda (Bölüm 4.5 ve 4.8'e bakınız). Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliği ile ilişkili olan veya olmayan semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olayın yüksek dozlarda kıvrımdüretiklerin kullanımı, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği sebebiyle daha şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Semptomatik hipotansiyon riski artmış hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakından izlenmelidir. Benzer önlemler, kan basıncındaki aşırı düşüşün miyokart infarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabileceği iskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da geçerlidir.

Hipotansiyon gerçekleşirse, hasta sırtüstü pozisyona getirilmelidir ve gerekirse, intravenöz yoldan 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi verilmelidir. Geçici hipotansif yanıt, doz artırımını için bir kontrendikasyon teşkil etmez; doz artırımını genellikle hacim genişlemesinden sonra artan kan basıncını takiben zorlanmadan yapılabilir.

Normal veya düşük kan basıncı olan konjestif kalp yetmezlikli bazı hastalarda, perindopril ile sistemik kan basıncı daha da düşebilmektedir. Bu beklenen bir etkidir ve tedavi kesilmesi için bir neden değildir. Hipotansiyon semptomatik hale gelirse, bağımsız bileşenler kullanılarak, doz azaltılması veya tedavinin aşamalı kesilmesi gerekli olabilmektedir.

Hipersensitivite / Anjiyoödem:

Perindopril de dâhil olmak üzere ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda nadir olarak yüz, ekstremiteler, dudak, mukoz membranlar, dil, glottis ve/veya larinks anjiyoödemi bildirilmiştir (Bölüm 4.8'e bakınız). Bu durum tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, bireysel bileşenleri kullanılarak, COSIMPREL kademeli olarak kesilmeli, uygun takibe başlanmalı ve semptomlar tamamen düzeline kadar devam edilmelidir. Şişmenin

yüz ve dudaklar ile sınırlı olduğu durumlarda ödem genellikle tedavisiz düzelmektedir, ancak antihistaminiklerin kullanılması belirtilerin giderilmesinde yararlı olur.

Larinks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilmektedir. Solunum yolu tıkanıklığına neden olabilecek dil, glottis veya larinks tutulumunun olduğu yerde, acil tedavi derhal uygulanmalıdır. Bu tedaviler, adrenalin verilmesi ve/veya solunum yolu açıklığının sağlanmasını içerebilmektedir. Semptomlar tamamen ve devamlı olarak düzelineye kadar hasta yakın tıbbi gözetim altında olmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörü alımına bağlı anjiyoödem riski artar (Bölüm 4.3'e bakınız).

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda nadiren intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalar karın ağrısı ile başvurumaktadırlar (bulantı, kusma ile veya olmadan); bazı olgularda önceden yüz anjiyoödemi yoktur ve C-1 esteraz düzeyleri normaldir. Anjiyoödem tanısı abdominal BT görüntüleme ya da ultrason dahil olmak üzere çeşitli işlemlerle veya cerrahide konulmaktadır ve belirtiler ADE inhibitörü kesilince düzelmektedir. ADE inhibitörü kullanan hastalar karın ağrısı ile başvurduğunda ayırıcı tanıda intestinal anjiyoödem yer almalıdır.

Perindoprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan tedavisi kesilirse, sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar perindopril tedavisi başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Diğer NEP inhibitörleri (örneğin rasekadotril) ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması anjiyoödem riskini artırabilir. (Bkz. Bölüm 4.5). Bundan dolayı, perindopril kullanan hastalarda NEP inhibitörleriyle tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte kullanım:

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem geçirme riski artabilir (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) (Bkz. Bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği

Nadiren ADE inhibitörleri kolestatik sarılıkla başlayıp fulminan hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölüme sonuçlanan bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmamıştır. ADE inhibitörü kullanırken sarılık gelişen ve karaciğer enzimlerinde belirgin bir yükselik olan hastalarda, ADE inhibitörü kullanımı kesilmeli ve uygun tıbbi takibe alınmalıdır (Bölüm 4.8'e bakınız).

İrk:

ADE inhibitörleri, siyah olmayan hastalara göre siyah hastalarda daha yüksek oranda anjiyoödem neden olmaktadır. Diğer ADE inhibitörleri gibi, siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin yüksek prevalansı nedeniyle, perindopril kan basıncını düşürmede siyah olmayanlara göre siyah olanlarda daha az etkili olabilmektedir.

Öksürük:

ADE inhibitörlerinin kullanılmasıyla öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük nonprodüktif, inatçıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra düzelmektedir. ADE inhibitörüne bağlı öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısının bir parçası olarak düşünülmelidir.

Hiperkalemi:

Perindopril de dahil olmak üzere, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyumunda yükseklik gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesi için risk faktörleri böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz ve potasyum-tutucu diüretikler (ör., spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikamesinin eşzamanlı kullanımı veya serum potasyumu artırma özelliği olan diğer ilaçların (örneğin heparin, trimetoprim/sülfometoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol) kullanımınıdır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, potasyum takviyelerinin, potasyum tutucu diüretiklerin veya potasyum içeren tuz ikamelerinin kullanılması serum potasyumunda önemli bir artışa neden olabilmektedir. Hiperkalemi ciddi, bazen ölümcül aritmilere sebep olabilmektedir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımı uygun görüldüğü takdirde, ilaçlar dikkatli kullanılmalı ve serum potasyumu sıklıkla izlenmelidir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Lityumla kombinasyon:

Lityum ve perindoprilin kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Potasyum tutucu ilaçlarla, potasyum takviyeleriyle veya potasyum içeren tuz ikameleri ile kombinasyon:

Perindoprilin potasyum tutucu ilaçlarla, potasyum takviyeleriyle veya potasyum içeren tuz ikameleri ile kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikili blokajı (RAAS):

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Kalsiyum antagonistleriyle, Sınıf I antiaritmik ilaçlarla ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla kombinasyon:

Verapamil veya diltiazem türü kalsiyum antagonistleri ile sınıf I antiaritmik ilaçlarla ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla bisoprolol kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Tedavinin kesilmesi:

Özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda bir beta-blokör ile tedavinin ani olarak kesilmesinden kaçınılmalıdır; çünkü bu kalp durumunun geçici kötüleşmesine yol açabilmektedir. Gerekirse aynı zamanda replasman tedavisine başlanırken, ideal olarak iki haftalık bir süre içinde bağımsız bileşenler kullanılarak pozoloji aşamalı olarak azaltılmalıdır.

Bradikardi:

Tedavi esnasında, istirahat kalp hızı dakikada 50-55 atım altına düşerse ve hasta bradikardiye ilişkin belirtiler yaşarsa, bisoprololün uygun dozu ile bağımsız bileşenleri kullanılarak, COSIMPREL dozu aşağıya doğru titre edilmelidir.

Birinci derece AV blok:

Olumsuz dromotropik etkileri göz önüne alındığında, beta-blokörler birinci derece AV blok olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer ADE inhibitörleri gibi, aort darlığı veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında obstrüksiyonu ve mitral kapak darlığı olan hastalara perindopril dikkatle verilmelidir.

Prinzmetal anjina:

Beta-blokörler, prinzmetal anjinası olan hastalarda anjina ataklarının süresini ve sayısını artırabilmektedir. Beta-1 adrenerjik reseptörlerinin selektif blokörlerinin kullanımı hafif vakalarda ve sadece vazodilatörler ile kombinasyon halinde olasıdır.

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezlik durumunda COSIMPREL'in günlük dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (bkz Bölüm 4.2). Bu hastalar için, potasyum ve kreatininin rutin izlenmesi, normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır (Bölüm 4.8'e bakınız).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanması sonrası oluşan hipotansiyon renal fonksiyonların daha da bozulmasına yol açabilmektedir. Bu durumda genellikle geri dönüşümlü akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatininde genellikle tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir artış görülmüştür. Bu durum özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemeldir. Renovasküler hipertansiyon da varsa şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Bu hastalarda, tedavi düşük dozlarda ve yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve dikkatli doz

titrasyonu yapılmalıdır. Diüretik tedavisi yukarıdakine katkısı bulunan bir faktör olabileceğinden, kesilmeli ve böbrek fonksiyonu tedavinin ilk haftalarında izlenmelidir.

Önceden belirgin vasküler böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle perindopril bir diüretik ile eş zamanlı verildiği zaman kan üresinde ve serum kreatininde artışlar olmuştur ancak bunlar minor ve geçicidir. Bunun önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır. Diüretik ve/veya perindoprilin dozunun azaltılması ve/veya kesilmesi gerekebilir.

Renovasküler hipertansiyon:

ADE inhibitörleriyle tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.3). Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda bile sadece serum kreatinindeki küçük değişiklikler ile böbrek fonksiyon kaybı oluşabilir.

Böbrek nakli:

Yakın dönemde böbrek nakli geçirmiş hastalarda perindopril arjinin kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

Hemodiyaliz hastaları:

Yüksek akış membranlar ile diyaliz edilen ve eşzamanlı olarak ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, farklı tipte diyaliz membranı veya farklı sınıftan antihipertansif ajan kullanılması düşünülmelidir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında anaflaktoid reaksiyonlar:

Nadiren dekstran sülfat ile LDL aferezi sırasında ADE inhibitörü alan hastalar hayatı tehdit edici anaflaktoid reaksiyon yaşamıştır. Bu reaksiyonlardan her aferez öncesi geçici olarak ADE tedavisi kesilerek kaçınılmıştır.

Desensitizasyon sırasında anaflaktoid reaksiyonlar:

Desensitizasyon tedavisi (örneğin hymenoptera zehri) sırasında ADE inhibitörü alan hastalar anaflaktoid reaksiyon yaşamıştır. Aynı hastalarda, ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinden bu reaksiyonlar engellenmiştir, ancak kazara yeniden verilince tekrar ortaya çıkmışlardır.

Diğer beta-blokörler gibi, bisoprolol hem alerjenlere karşı duyarlılığı ve hem de anaflaktoid reaksiyonların şiddetini arttırabilmektedir. Epinefrin tedavisinin her zaman beklenen terapötik etkisi elde edilmemektedir.

Nötropeni / Agranülositoz / Trombositopeni / Anemi:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan ve diğer komplikasyon faktörleri olmayan hastalarda nötropeni nadiren oluşmaktadır. Kollajen vasküler hastalığı olan, immunosupresan, allopurinol veya prokainamid ile tedavi olan veya komplikasyon faktörlerinin bir arada

bulunduğu hastalarda, özellikle önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu varsa, perindopril çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında, yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen birkaç vakada ağır enfeksiyonlar gelişmiştir. Bu tip hastalarda perindopril kullanılacaksa beyaz kan hücre sayımının periyodik izlenmesi önerilmektedir ve hastalar herhangi bir enfeksiyon belirtisi (örneğin boğaz ağrısı, ateş) olursa bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Bronkospazm (bronşiyal astım, obstrüktif solunum yolu hastalıkları):

Semptomlara neden olabilen bronşiyal astım veya diğer kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında bronkodilatatör tedavi eşzamanlı olarak verilmelidir. Ara sıra, astımlı hastalarda beta-blokör kullanıldığında solunum yolu direncinde artış meydana gelebilmektedir, bu nedenle beta-2 stimülanların dozunun arttırılması gerekebilmektedir.

Diyabetik hastalar:

Kan şekeri değerlerinde büyük dalgalanmalar olan diabetes mellitus hastalarında COSIMPREL kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Hipoglisemi belirtileri beta-blokör ile maskelenebilir.

Uzun süreli açlık:

Uzun süreli açlık veya oruç durumlarında hastaların dikkatli olması önerilmektedir.

Oklüzif periferik arter hastalığı:

Özellikle tedaviye başlarken beta-blokörlerle semptomlar şiddetlenebilmektedir.

Anestezi:

Genel anestezi uygulanan hastalarda, beta-blokaj indüksiyon ve entübasyon sırasında ve post-operatif dönemde aritmi ve miyokard iskemisi insidansını azaltmaktadır. Günümüzde beta-blokaj sağlanmasının operasyon sonrasında da devam etmesi önerilmektedir. Diğer ilaçlar ile bradiaritmi, reflex taşikardinin hafiflemesi ve kan kaybına karşı gelişen reflex taşikardi yeteneğinde azalmaya yol açabilecek etkileşim potansiyeli nedeniyle anestezi uzmanı beta blokajdan haberdar olmalıdır. Beta-blokör tedavisinin cerrahi öncesi bırakılmasının gerekli olduğu düşünülüyorsa, bu anesteziiden yaklaşık 48 saat önce tamamlanacak şekilde aşamalı olarak yapılmalıdır. Hipotansiyona neden olan ajanlar ile anestezi sırasında veya büyük bir ameliyat geçiren hastalarda, perindopril kompensatuvar (telafi edici) renin salınımına sekonder anjiotensin II oluşumunu engelleyebilmektedir. Cerrahiden bir gün önce tedavi kesilmelidir. Hipotansiyon oluşursa ve bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülürse, bu hacim genişlemesi ile düzeltilebilir.

Psöriazis (Sedef hastalığı):

Sedef hastalığı olan ya da sedef öyküsü olan hastalara, yalnızca risklerine karşı yararları dikkatle dengelendikten sonra beta-blokör verilmelidir.

Feokromasitoma:

Bilinen veya feokromastoması olduğundan şüphelenilen hastalarda bisoprolol, her zaman, bir alfa-reseptör blokörü ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Tirotoksikoz:

Bisoprolol ile tedavi altındayken tirotoksikozun belirtileri maskelenebilmektedir.

Primer aldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda bu ürünün kullanımını önerilmemektedir.

Hamilelik:

ADE inhibitörü tedavisinin devamı zorunlu görülmedikçe, hamilelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım için yerleşmiş bir güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilerle değiştirilmesi gerekmektedir. Gebelik tanısı konduğunda ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygunsa, alternatif tedaviye başlanmalıdır (Bölüm 4.3 ve 4.6'ya bakınız).

Kalp yetmezliği:

Aşağıdaki hastalıklar ve durumları olan hastalarda kalp yetmezliğinin bisoprolol ile tedavisinin terapötik deneyimleri mevcut değildir:

- insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip I),
- ciddi bozulmuş böbrek fonksiyonu,
- ciddi bozulmuş karaciğer fonksiyonu,
- restriktif kardiyomyopati,
- konjenital kalp hastalığı
- hemodinamik açıdan anlamlı organik kapak hastalığı,
- Son 3 ay içinde geçirilmiş miyokart infarktüsü.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir etkileşim çalışmasında perindopril ile bisoprolol arasında etkileşim gözlenmemiştir. Ayrı ayrı etkin maddeler için bilinen, sadece diğer ürünlerle etkileşimler hakkında bilgi aşağıda verilmiştir.

Hiperkalemi indükleyici ilaçlar:

Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar hiperkalemi oluşumunu arttırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiotensin-II reseptör antagonistleri, NSAİİ'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immunosupresan ajanlar, trimetoprim. Bu ilaçların kombinasyonu hiperkalemi riskini arttırmaktadır.

KONTRENDİKE kombinasyonlar (Bkz. bölüm 4.3):

Aliskiren:

COSIMPREL'in aliskiren ile birlikte kullanımı, hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı nedeniyle diyabetik veya böbrek yetmezliği hastalarında kontrendikedir.

Ekstrakorporeal tedaviler:

Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranlar) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın birlikte kullanımı gibi kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı ciddi anaflaktoid reaksiyonlara yol açabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.3). Böyle bir tedavi gerekiyorsa, farklı tipte diyaliz membranı ya da farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanımı düşünülmelidir.

Sakubitril/Valsartan:

Anjiyoödem riskinde artışa neden olabilen neprilisin ve ADE'nin birlikte inhibisyonu gibi sakubitril/valsartan ile perindoprilin birlikte kullanılması kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisi perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlatılmamalıdır. Perindopril tedavisi sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Bisoprolol ile ilişkili

Klonidin gibi santral etkili antihipertansifler ve diğerleri (örneğin metildopa, moksonidin, rilmenidin):

Merkezi etkili antihipertansiflerin birlikte kullanımı santral sempatik tonusu düşürerek (azalmış kalp hızı ve kardiyak output, vazodilatasyon) kalp yetmezliğini kötüleştirebilmektedir, özellikle beta-blokör tedavisinin aşağıya-titrasyonundan önce ilacın ani olarak kesilmesi, rebound hipertansiyon riskini artırabilmektedir.

Sınıf I antiaritmik ilaçlar (ör. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon):
Atriyoventriküler iletim zamanını uzatabilir ve negatif inotropik etkiyi artırabilir.

Verapamil tipi ve daha az oranda diltiazem tipi kalsiyum antagonistleri:

Kontraktilite ve atriyoventriküler iletim üzerine negatif etki oluşabilir. Beta-blokör tedavisi alan hastalarda verapamilin intravenöz uygulanması şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler bloğa yol açabilmektedir.

Perindopril ile ilişkili

Aliskiren:

Diyabetik ya da böbrek yetmezliği olan hastaların dışındaki hastalarda, hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonu kötüleşmesi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmaktadır.

ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörünün eşzamanlı tedavisi:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Literatürde yerleşik aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği ya da hedef organ hasarı ile diyabeti olan hastalarda ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörünün birlikte tedavisinin tek bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ajanının kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme (akut böbrek yetmezliği dâhil) ile ilişkilidir. İkili blokaj (örneğin, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti ile ADE inhibitörü kombine edilerek), böbrek fonksiyonlarının, potasyum düzeylerinin ve kan basıncının yakın takibi ile beraber bireysel tanımlanmış vakalarla sınırlı olmalıdır.

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi yan etkilerin riskinde artış.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol):

Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol) ile birlikte kullanım durumunda hiperkalemi riski artabilir (Bkz.Bölüm 4.4).

Potasyum tutucu diüretikler (ör. triamteren, amilorid ...), potasyum (tuzları):

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu (ek hiperpotasemik etkiler) ile bağlantılı hiperkalemi (potansiyel olarak öldürücü).

Yukarıda belirtilen ilaçlar ile Perindoprilin kombinasyonu tavsiye edilmemektedir (bölüm 4.4'e bakınız).

Her şeye karşın birlikte kullanım endikasyonu varsa, bunlar dikkatle ve serum potasyumu sık izlenerek kullanılmalıdır. Kalp yetmezliğinde, spironolakton kullanımı için aşağıdaki "Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton)" başlıklı bölüme bakınız.

Lityum:

ADE inhibitörlerinin lityumla birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Perindoprilin lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir, fakat kombinasyonun gerekli olduğu durumlarda, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi gereklidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Özel dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım:

Bisoprolol ve Perindopril ile ilişkili

Antidiyabetik ajanlar (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar):

Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) eşzamanlı verilmesinin hipoglisemi riski ile artmış kan-glukozunu düşürücü etkiye neden olabileceğini desteklemiştir. Bunun kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda oluşma olasılığı daha yüksektir. Bisoprolol'un insülin ve oral antidiyabetik ilaçlarla beraber verilmesi, kan şekerini düşürme etkilerini arttırabilmektedir. Beta adrenoreseptörlerin blokajı hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler): (aspirin \geq 3 g / gün dahil):

COSIMPREL'in non-steroid anti-enflamatuar ilaçlarla (örn, anti-enflamatuar dozaj rejimlerinde asetil salisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ) aynı anda verilmesi bisoprolol ve perindoprilin antihipertansif etkisini zayıflatabilmektedir.

Ek olarak, ADE inhibitörlerinin ve NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı, özellikle önceden zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda olası akut böbrek yetmezliği ve serum potasyumunda artış da dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskine yol açabilmektedir. Özellikle yaşlılarda, kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşlik eden tedaviye başlandığında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunu izlenmelidir.

Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler:

Antihipertansif ajanların, vazodilatörler (nitrogliserin, diğer nitratlar ya da diğer damar genişleticileri gibi) ve kan basıncını düşürme potansiyeline sahip diğer ilaçlarla (örneğin trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, fenotiyazinler) eşzamanlı kullanımı perindopril ve bisoprolol'un hipotansif etki riskini arttırabilmektedir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:

ADE inhibitörlerinin bazı anestezik tıbbi ürünler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotiklerle birlikte kullanımı kan basıncının daha da azalmasına neden olabilmektedir. Bisoprololun anesteziklerle birlikte kullanımı azalmış refleks taşikardiye ve artmış hipotansiyon riskine yol açabilmektedir.

Sempatomimetikler:

Beta-sempatomimetikler (örneğin isoprenalin, dobutamin): Bisoprolol ile kombinasyonu her iki maddenin etkilerini azaltabilmektedir.

Hem beta hem alfa adrenoseptörlerini aktive eden sempatomimetikler (örneğin, norepinefrin ve epinefrin): Bisoprolol ile kombinasyonu, bu maddelerin, alfa adrenoseptör aracılı damar daraltıcı etkisini ortaya çıkararak kan basıncı artışına ve intermittan klodikasyonun kötüleşmesine yol açabilmektedir. Bu tür etkileşimlerin selektif olmayan beta-blokörler ile daha olası olduğu kabul edilmektedir. Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilmektedir.

Bisoprolol ile ilişkili:

Felodipin ve amlodipin gibi dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri:

Eşzamanlı kullanım hipotansiyon riskini arttırabilmektedir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa işlevinin daha ileri bozulma riskindeki artış dışlanamaz.

Sınıf-III antiaritmik ilaçlar (örneğin amiodaron):

Atrioventriküler iletim süresi üzerindeki etkisi artabilmektedir.

Parasempatomimetik ilaçlar:

Birlikte kullanımı atrioventriküler iletim süresini ve bradikardi riskini arttırabilmektedir.

Topikal beta-blokörler (örneğin, glokom tedavisi için göz damlası):

Birlikte kullanımı bisoprololun sistemik etkilerini arttırabilmektedir.

Dijital glikozidler:

Kalp hızında azalma, atrioventriküler iletim zamanında artış.

Perindopril ile ilişkili

Baklofen:

Artmış antihipertansif etki. Kan basıncını izleyin, gerekirse antihipertansif dozunda ayarlama yapın.

Potasyum tutucu olmayan diüretikler:

Diüretik kullanan hastalar, özellikle volüm ve/veya tuz kaybedenlerde, ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı düşme yaşanabilmektedir. Diüretik kesilerek, perindoprilin düşük ve progresif dozlarıyla tedaviye başlamadan önce volüm ve tuz alımını arttırarak hipotansif etki olasılığı azaltılabilmektedir.

Arteriyel hipertansiyonda, önceki diüretik tedavisi tuz/volüm azalmasına neden olabildiğinde ya ADE inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce diüretik kesilmeli (sonra yeniden potasyum tutucu olmayan diüretik verilebilmektedir) ya da ADE inhibitörü düşük dozla başlanmalı ve aşamalı olarak arttırılmalıdır.

Diüretik ile tedavi edilen konjestif kalp yetmezliğinde, ilişkili potasyum tutucu olmayan diüretik dozunun azaltılmasından sonra, ADE inhibitörü çok düşük bir dozda başlanmalıdır.

Tüm olgularda, böbrek fonksiyonları (kreatinin düzeyleri) ADE inhibitör tedavisinin ilk birkaç haftasında izlenmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):

Eplerenon ya da spironolaktonun günlük 12,5 mg ila 50 mg arasındaki dozlarla ADE inhibitörlerinin düşük dozları:

Ejeksiyon fraksiyonu < %40 olan ve daha önce ADE inhibitörleri ve kıvrım diüretikleri ile tedavi edilmiş sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu

kombinasyondaki reçete önerilerine uyulmaması durumunda, potansiyel olarak öldürücü, hiperkalemi riski.

Bu kombinasyona başlamadan önce hiperkalemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığını kontrol ediniz. Kalemi ve kreatinineminin tedavinin ilk ayında başlangıçta haftada bir kez daha sonra aylık olarak yakından izlenmesi önerilmektedir.

Rasekadotril:

ADE inhibitörlerinin (örn perindopril) anjiyoödeme neden olduğu bilinmektedir. Bu risk rasekadotril (akut diyareye karşı kullanılan ilaç) ile birlikte kullanıldığı zaman yükselebilir.

mTOR inhibitörleri (örn sirolimus, everolimus, temsirolimus):

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem geçirme riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım:

Bisoprolol ile ilişkili:

Meflokin:

Artmış bradikardi riski.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-B inhibitörleri hariç):

Beta blokörlerin artmış hipotansif etkisi fakat aynı zamanda hipertansif kriz riski.

Perindopril ile ilişkili:

Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

ADE inhibitörüyle eş zamanlı tedavi edilen hastalarda gliptin tarafından dipeptidil peptidaz IV'ün (DPP-IV) aktivitesinin azaltılması nedeniyle anjiyoödem riskinin artması.

Altın:

Perindopril de dâhil olmak üzere ADE inhibitörleriyle eş zamanlı enjektabl altın (sodyum orotiomalat) tedavisi alan hastalarda nitritoid reaksiyonlar (belirtileri yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyon olmak üzere) nadiren bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Ayrı ayrı bileşenler üzerindeki mevcut verilere dayanarak, COSIMPREL gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince uygun doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik Dönemi:

Bisoprolol:

Bisoprololun gebelik ve / veya fetus / yeni doğan üzerinde zararlı etkilere neden olabilecek farmakolojik etkileri vardır [büyüme geriliği, intrauterin ölüm, düşük ya da erken doğum ile ilişkili plasental perfüzyonu azaltır ve fetus ve yeni doğanda yan etkiler (ör., hipoglisemi ve bradikardi) oluşabilir]. Beta-adrenoreseptörler ile tedavi gerekliyse, beta-1-selektif reseptör blokörleri tercih edilir.

Bisoprolol açık bir şekilde gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Bisoprolol ile tedavi gerekli görülmesi halinde, uteroplental kan akımı ve fetal büyüme izlenmelidir. Gebelik veya fetus üzerinde zararlı etkileri olması durumunda, alternatif tedavi düşünülmelidir. Yeni doğan bebek yakından izlenmelidir.

Hipoglisemi ve bradikardi belirtilerinin genellikle yaşamın ilk 3 gün içinde olması beklenmektedir.

Perindopril:

ADE inhibitörlerinin kullanımı gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kaldıktan sonra teratojenite riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; bununla beraber, riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. ADE inhibitör tedavisinin devamı zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım için yerleşik bir güvenlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilerle değiştirilmesi gerekmektedir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygunsa, alternatif tedavi başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörüne maruz kalmanın insan fetus toksisitesini (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) uyardığı bilinmektedir (Bölüm 5.3'e bakınız). ADE inhibitörüne maruz kalma, gebeliğin ikinci trimesterinde meydana gelmişse, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü almış bebekler hipotansiyon yönünden yakından izlenmelidir (Bölüm 4.3 e 4.4'e de bakınız).

Laktasyon Dönemi:

COSIMPREL emzirme sırasında önerilmemektedir.

Bisoprololun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, bisoprolol verilmesi sırasında, emzirme önerilmemektedir.

Emzirme sırasında perindoprilin kullanımına ilişkin hiçbir bilgi mevcut olmadığı için, perindopril önerilmemektedir ve özellikle yeni doğan veya prematüre bebek emzirirken daha yerleşik güvenlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

COSIMPREL kullanımı ile fertilite üzerinde hiçbir klinik veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COSIMPREL'in araç ve makine kullanımı üzerinde doğrudan etkisi yoktur fakat düşük kan basıncıyla ilişkili bireysel reaksiyonlar özellikle tedavinin başlangıcında ya da ilaç değişikliği yanı sıra alkol ile bağlantılı olarak, bazı hastalarda görülebilmektedir. Sonuç olarak araç veya makine kullanma yeteneği bozulabilmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Bisoprolol için en yaygın advers reaksiyonlar baş ağrısı, sersemlik, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, asteni ve yorgunluktur.

Perindopril ile gözlenen ve klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar baş ağrısı, sersemlik, vertigo, parestezi, görme bozukluğu, tinnitus, hipotansiyon, öksürük, nefes darlığı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, disguzi, dispepsi, döküntü, kaşıntı, kas krampları ve astenidir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:

Klinik çalışmalar ve/veya bisoprolol veya perindoprilin pazarlama sonrası kullanımı sırasında gözlenmiş olan aşağıdaki istenmeyen etkiler ayrı ayrı verilmiştir ve vücut sistemine göre MedDRA sınıflandırılması altında ve aşağıdaki sıklık altında sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$ arasında); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$ arasında); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$ arasında); Çok seyrek ($<1/10.000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık	
		Bisoprolol	Perindopril
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	Seyrek	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eozinofili	-	Yaygın olmayan *
	Agranülositoz (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Çok seyrek
	Pansitopeni	-	Çok seyrek
	Lökopeni	-	Çok seyrek
	Nötropeni (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Çok seyrek
	Trombositopeni (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Çok seyrek
	Konjenital G-6PDH eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi	-	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız)	-	Yaygın olmayan *
	Hiperkalemi, tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü	-	Yaygın olmayan *
	Hiponatremi	-	Yaygın olmayan *
Psikiyatrik hastalıklar	Duygudurum bozuklukları	-	Yaygın olmayan
	Uyku bozuklukları	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Depresyon	Yaygın olmayan	-
	Kabuslar, Halüsinasyonlar	Seyrek	-
	Konfüzyon	-	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı**	Yaygın	Yaygın
	Sersemlik**	Yaygın	Yaygın
	Vertigo	-	Yaygın
	Disguzi	-	Yaygın
	Parestezi	-	Yaygın
	Somnolans	-	Yaygın olmayan *
	Senkop	Seyrek	Yaygın olmayan *
Göz hastalıkları	Görme yetersizliği	-	Yaygın
	Azalmış gözyaşı akışı (Hasta lens kullanıyorsa dikkate alınması gereken)	Seyrek	-
	Konjonktivit	Çok seyrek	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	-	Yaygın
	İşitme bozuklukları	Seyrek	-
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı	-	Yaygın olmayan *
	Taşikardi	-	Yaygın olmayan *
	Bradikardi	Çok Yaygın	-
	Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi	Yaygın	-
	AV-iletim bozuklukları	Yaygın olmayan	-

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık	
		Bisoprolol	Perindopril
	Aritmi	-	Çok seyrek
	Angina pectoris	-	Çok seyrek
	Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona sekonder olarak bağlı olası miyokart infarktüsü (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Çok seyrek
	Hipotansiyon ve hipotansiyonla ilişkili etkiler	Yaygın	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Ekstremitelerde soğukluk veya uyuşukluk hissi	Yaygın	-
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan	-
	Vaskülit	-	Yaygın olmayan *
	Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona sekonder olarak bağlı olası inme (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Çok seyrek
	Raynaud fenomeni	-	Bilinmiyor
	Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük	-
	Nefes darlığı	-	Yaygın
	Bronkospazm	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Eozinofilik pnömoni	-	Çok seyrek
	Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı	Yaygın
Kabızlık		Yaygın	Yaygın
İshal		Yaygın	Yaygın
Bulanti		Yaygın	Yaygın
Kusma		Yaygın	Yaygın
Dispepsi		-	Yaygın
Ağız kuruluğu		-	Yaygın olmayan
Pankreatit		-	Çok seyrek
Hepato-bilier hastalıklar	Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bölüm 4.4'e bakınız)	Seyrek	Çok seyrek
Deri ve Deri altı doku hastalıkları	Döküntü	-	Yaygın
	Kaşıntı	-	Yaygın
	Yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, mukoz membranlarda, dilde, glottis ve / veya larenkste anjiyoödem (Bölüm 4.4'e bakınız)	-	Yaygın olmayan
	Ürtiker	-	Yaygın olmayan
	Fotosensitivite reaksiyonları	-	Yaygın olmayan *
	Pemfigoid	-	Yaygın olmayan *
	Hiperhidroz	-	Yaygın olmayan

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık	
		Bisoprolol	Perindopril
	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (kaşıntı, kızarma, döküntü)	Seyrek	-
	Psöriyazisin kötüleşmesi	-	Seyrek*
	Eritema multiform	-	Çok seyrek
	Alopesi	Çok seyrek	-
	Beta-blokörler psoriasisini kötüleştirebilir veya provoke edebilir veya psoriasis benzeri döküntüye neden olabilir	Çok seyrek	-
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas krampları	Yaygın olmayan	Yaygın
	Kas güçsüzlüğü	Yaygın olmayan	-
	Artralji	-	Yaygın olmayan *
	Miyalji	-	Yaygın olmayan *
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Böbrek yetmezliği	-	Yaygın olmayan
	Akut böbrek yetmezliği	-	Çok seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektile disfonksiyon	-	Yaygın olmayan
	Potens bozuklukları	Seyrek	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın	Yaygın
	Yorgunluk	Yaygın	-
	Göğüs ağrısı	-	Yaygın olmayan *
	Kırgınlık	-	Yaygın olmayan *
	Periferik ödem	-	Yaygın olmayan *
	Pireksi	-	Yaygın olmayan *
Araştırmalar	Kan üre artışı	-	Yaygın olmayan *
	Kan kreatinin artışı	-	Yaygın olmayan *
	Karaciğer enzim artışı	Seyrek	Seyrek
	Kan bilirubin artışı	-	Seyrek
	Artmış trigliserid	Seyrek	-
	Hemoglobün ve hematokritte azalma (bkz.bölüm 4.4)	-	Çok seyrek
Yaralanma ve zehirlenme	Düşme	-	Yaygın olmayan *

* Spontan bildirimlerden saptanmış olumsuz olaylar için klinik çalışmalardan hesaplanmış sıklık.

**Bu belirtiler özellikle tedavinin başında ortaya çıkmaktadır. Bunlar genellikle hafiftir ve genellikle 1-2 hafta içinde kaybolur.

Diğer ADE inhibitörleriyle uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu bildirilmiştir. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu, çok seyrek ancak perindopril dahil ADE inhibitörleriyle ilişkili muhtemel komplikasyon olarak düşünülebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda COSIMPREL doz aşımı ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Bisoprolol

Belirtiler:

Genel olarak beta-blokör doz aşımı ile beklenen en sık belirtiler bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, akut kalp yetmezliği ve hipoglisemidir. Bradikardi ve/veya hipotansiyon gösteren koroner kalp hastalığı ve/veya hipertansiyonu olan hastalarda bugüne kadar bisoprolol ile birkaç doz aşımı (maksimum: 2000 mg) vakası bildirilmiştir; bütün hastalar iyileşmiştir. Bisoprololun tek yüksek dozuna duyarlılıkta kişilerarası geniş farklılık bulunmaktadır ve kalp yetmezliği olan hastalar muhtemelen çok duyarlıdır. Bu nedenle, bu hastalarda tedaviye Bölüm 4.2'de verilen şemaya göre kademeli bir titrasyon ile başlamak zorunludur.

Tedavi:

Doz aşımı olursa, bisoprolol tedavisi kesilmelidir ve destekleyici ve semptomatik tedavi sağlanmalıdır. Sınırlı veriler bisoprololun zor diyalize olduğunu düşündürmektedir. Diğer beta-blokörler için önerilere ve beklenen farmakolojik etkiye dayanarak, klinik olarak gerektiğinde aşağıdaki genel tedbirler düşünülmelidir.

Bradikardi: İntravenöz atropin veriniz. Yanıt yetersiz ise, izoprenalin veya pozitif kronotropik özelliklere sahip başka bir ajan, dikkatli bir şekilde verilebilir. Bazı durumlarda, transvenöz kalp pili takılması gerekebilir.

Hipotansiyon: İntravenöz sıvı ve vazopresörler tatbik edilmelidir. İntravenöz glukagon yararlı olabilir.

AV blok (ikinci veya üçüncü derece): Hastalar dikkatli bir şekilde izlenmeli ve izoprenalin infüzyon veya transvenöz kalp pili takılması ile tedavi edilmelidir.

Kalp yetmezliğinin akut kötüleşmesi: IV olarak diüretikler, inotropik ajanlar, vazodilatör ajanlar veriniz.

Bronkospazm: izoprenalin, beta2-sempatomimetik ilaçlar ve / veya aminofilin gibi bronkodilatör tedavi veriniz.

Hipoglisemi: IV glukoz veriniz.

Perindopril

Belirtiler:

İnsanlarda doz aşımı için sınırlı veriler mevcuttur. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili belirtileri hipotansiyon, dolaşımşal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürüktür.

Tedavi:

Doz aşımının önerilen tedavisi sodyum klorür 9 mg / mL (%0,9) çözeltisinin intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir, anjiyotensin II infüzyonu ve / veya intravenöz katekolaminler ile tedavi de düşünülebilir. Perindopril hemodiyalizle genel dolaşımdan uzaklaştırılabilir (Bölüm 4.4'e bakınız). Tedaviye dirençli bradikardide kalp pili endikedir. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri, diğer kombinasyonlar

ATC kodu: C09BX02.

Etki mekanizması

Bisoprolol

Bisoprolol intrinsik uyarıcı ve ilgili membran stabilize edici etkisi olmayan, yüksek oranda beta-1 selektif adrenoseptör bloke edici ajandır. Bronşların ve damar düz kaslarının beta -2 reseptörlerinin yanı sıra metabolik regülasyon ile ilgili beta2-reseptörlerine düşük afinite göstermektedir. Bu yüzden, bisoprololun genel olarak solunum yolu direnci ve beta-2 aracılı metabolik işlemleri etkilemesi beklenmemektedir. Beta-1 selektivitesi terapötik doz aralığının ötesine uzanmaktadır.

Perindopril

Perindopril anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin (ADE) inhibitörüdür. Dönüştürücü enzim veya kinaz, anjiyotensin I'in vazokonstrüktör anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan, yanı sıra vazodilatör bradikininin inaktif heptapeptite yıkımına neden olan ekzopeptidazdır. ADE'nin inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensin II'nin azalmasına neden olarak plazma renin aktivitesinin artmasına (renin salınımının negatif geribildirimini inhibe ederek) ve aldosteron sekresyonunun azalmasına yol açar. ADE bradikininini inaktive ettiğinden, ADE inhibisyonu ayrıca dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin sistemlerinin aktivitesinde artış ile (ve böylece aynı zamanda prostaglandin sisteminin aktivasyonu) sonuçlanır. Bu mekanizmanın, ADE-inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkisine katkıda bulunması ve yan etkilerinden bazılarında (ör., öksürük) kısmen sorumlu olması olasıdır. Perindopril perindoprilat adlı aktif metaboliti aracılığıyla etki etmektedir. Diğer metabolitleri, in vitro olarak, ADE aktivitesi üzerinde herhangi bir inhibisyon göstermemektedirler.

Farmakodinamik etkiler

Bisoprolol:

Bisoprolol'un önemli negatif inotropik etkisi bulunmamaktadır.

Bisoprolol verilmesinden sonra 3-4 saatte maksimum etkisine ulaşmaktadır. Yarı ömrünün 10-12 saat olması nedeniyle bisoprolol 24 saat etki eder.

Bisoprololun maksimum kan basıncı düşürücü etkisine genellikle 2 hafta sonra ulaşılır.

Kronik kalp yetmezliği olmaksızın koroner kalp hastalığı olan hastalarda akut verilmesinde bisoprolol kalp hızını ve atım volümünü ve böylece kardiyak output ve oksijen tüketimini azaltmaktadır. Kronik verilmeye başlangıçtaki yüksek periferik direnç azalmaktadır. Plazma renin aktivitesindeki azalmanın beta-blokörün antihipertansif etkisinin altında yatan bir etki mekanizması olduğu öne sürülmektedir.

Bisoprolol kalp beta-adrenerjik reseptörlerini bloke ederek, sempato-adrenerjik yanıtları azaltmaktadır. Bu, altta yatan koroner kalp hastalığı ile ilişkili anjina halinde istenen etki olan miyokardiyumun oksijen tüketiminde bir azalmaya yol açan, kalp hızının ve kasılmasının azalması ile sonuçlanmaktadır.

Perindopril:

Hipertansiyon:

Perindopril hipertansiyonun tüm evrelerinde etkindir: hafif, orta, şiddetli; hem yatar hem ayakta pozisyonlarında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında azalma görülmektedir.

Perindopril periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürmektedir. Bunun bir sonucu olarak, kalp atış hızı üzerinde hiç etkisi olmadan periferik kan akışı artmaktadır.

Kural olarak böbrek kan akımı artar ancak glomerüler filtrasyon hızı (GFH) genellikle değişmez.

Kalp yetmezliği:

Perindopril önyük ve artyük azalması ile kalbin işini azaltmaktadır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Bisoprolol :

Toplam 2.647 hasta CIBIS II çalışmasına alınmıştır. %83'ü (n = 2.202) NYHA sınıf III ve %17'si (n = 445) NYHA sınıf IV'dedir. Stabil semptomatik sistolik kalp yetmezlikleri vardır (ekokardiyografiye dayalı ejeksiyon fraksiyonu <%35). Toplam mortalite %17,3'den %11,8'e düşürülmüştür (nispi azalma %34). Ani ölümden azalma (%6,3'e karşı %3,6, nispi azalma %44) ve hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği ataklarının sayısında azalma (%17,6'ya karşı %12, nispi azalma %36) görülmüştür. Son olarak, NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel durumda belirgin bir iyileşme gösterilmiştir. Bisoprolol başlanması ve titrasyonu sırasında, bradikardi (%0,53), hipotansiyon (%0,23), ve akut dekompansementasyon (%4,97) nedeniyle hastaneye yatış gözlenmiştir, fakat plasebo grubuna göre daha sık değildir (%0, %0,3 ve %6,74). Toplam çalışma süresi boyunca ölümcül ve engelleyici inme sayısı bisoprolol grubunda 20 iken plasebo grubunda 15di.

CIBIS III çalışması ≥ 65 yaşında, hafif ile orta şiddette kronik kalp yetmezliği olan (CHF; NYHA sınıf II veya III) ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu $\leq 35\%$ olan, ADE inhibitörleriyle, beta blokörlerle veya anjiyotensin reseptör blokörleriyle daha önce tedavi edilmemiş olan 1.010 hastayı incelemiştir. Hastalar ilk 6 ay ya bisoprolol ya da enalapril ile tedavi edildikten sonra 6 ila 24 ay süreyle bisoprolol ve enalapril kombinasyonu ile tedavi edilmiştir.

Bisoprolol ilk 6 ayda başlangıç tedavisi olarak kullanıldığı zaman, kötüleşen kronik kalp yetmezliğinin (KKY) daha yüksek sıklığına doğru bir eğilim vardı. KKY tedavisinin başlangıcındaki iki strateji çalışma sonunda birincil kombine sonlanım noktası ölüm ve hastaneye yatışta benzer oranda görülmesine rağmen (Enalapril ilk grupta $33,1\%$ 'e karşı bisoprolol ilk grupta $32,4\%$, protokol popülasyonu başına), protokol başına analizinde bisoprolol-ilk'in enalapril-ilk tedavisi karşısında eşdeğerliliği kanıtlanmamıştır. Çalışma bisoprololun hafif ila orta şiddetli kronik kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda da kullanılabilirliğini göstermektedir.

Perindopril :

Hipertansiyon:

Perindopril hipertansiyonun tüm derecelerinde etkindir: hafif, orta, şiddetli; hem yatar hem ayakta pozisyonlarında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında azalma görülmektedir.

Perindopril periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürmektedir. Bunun bir sonucu olarak, kalp atış hızı üzerinde hiç etkisi olmadan periferik kan akışı artmaktadır.

Kural olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFH) genellikle değişmezken böbrek kan akımı artmaktadır.

Antihipertansif aktivite, tek bir dozdan sonraki 4 ile 6 saatler arasında maksimumdur ve en az 24 saat boyunca devam eder: dip etki pik etkinin $87-100\%$ 'ü arasındadır.

Kan basıncında düşme hızlı bir şekilde oluşur. Yanıt veren hastalarda, normalleşme bir ay içinde elde edilmektedir ve taşifilaksi olmaksızın devam etmektedir.

Tedavinin kesilmesi, bir rebound etkisi yaratmaz.

Perindopril sol ventrikül hipertrofisi azaltmaktadır.

Erkeklerde, Perindoprilin vazodilatör özellikler gösterdiği teyit edilmiştir. Büyük arter elastikiyetini arttırmaktadır ve küçük arterlerin medya:lümen oranını azaltmaktadır.

Bir tiazid diüretik ile yapılan ek tedavi, aditif türde sinerji oluşturmaktadır. ADE inhibitörü ve tiazid kombinasyonu diüretik tedavinin sebep olduğu hipokalemi riskini de azaltmaktadır.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar şunları göstermiştir:

- Azalmış sol ve sağ ventrikül dolum basınçları,
- Azalmış toplam periferik vasküler rezistans,
- Artmış kardiyak output ve düzelmiş kardiyak indeks.

Karşılaştırmalı çalışmalarda, hafif-orta şiddetli kalp yetmezliği hastalarına 2,5 mg perindoprilin ilk kez uygulanması plaseboya kıyasla kan basıncında anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmemiştir.

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalar:

EUROPA çalışması 4 yıl süren çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. 18 yaş üzeri on iki bin iki yüz on sekiz (12.218), hasta 8 mg perindopril tert-butilamin (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) (n = 6.110) ya da plasebo (n = 6.108) olarak randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonunda kalp yetmezliği klinik belirtileri olmadan koroner arter hastalığı belirtileri mevcuttu. Genel olarak, hastaların %90'ının önceden geçirilmiş miyokart infarktüsü ve/veya koroner revaskülarizasyonu vardı. Hastaların çoğu trombosit inhibitörleri, lipid düşürücü ajanlar ve beta-blokör dâhil olmak üzere konvansiyonel tedavinin yanısıra çalışma ilacını almıştır.

Temel etkinlik ölçütü kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokart infarktüsü ve / veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bileşimidir. Günde bir kere 8 mg perindoprilin tert-butilamin (10 mg perindoprilin arjinine eşdeğer) ile tedavi birincil sonlanım noktasında %1,9'luk mutlak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır [%20 rölatif risk azalması, %95 GA (9,4; 28,6) - p <0,001].

Miyokart infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında birincil sonlanım noktasında %22,4'lük RRR'na (rölatif risk azalmasına) karşılık gelen %2,2'lik mutlak azalma [%95 GA (12,0; 31,6) - p <0,001] gözlenmiştir.

Bir post hoc analiz olarak tanımlanan EUROPA çalışmasından beta-blokör ile tedavi edilen hastaların bir alt grubunda, perindoprilin beta blokörlere eklenmesi (n=3.789) kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve/veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bileşiminde, perindopril kullanılmayan beta blokörlerle (n=3.745) karşılaştırıldığında, %2,2'lik önemli bir mutlak azalma göstermiştir [(9,5; 36,4] %24'lük nispi risk azalması, %95 GA].

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı klinik çalışma verileri:

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokajıyla kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan

tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokleri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda COSIMPREL ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı hipertansiyon, iskemik koroner arter hastalığı, stabil ve kronik kalp yetmezliği tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında COSIMPREL için ürüne özgü muafiyet vermiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bakınız bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

COSIMPREL'den bisoprolol ve perindoprilin emilim derecesi ve hızı, sırasıyla, monoterapi olarak tek başına alındığında bisoprolol ve perindoprilin emilim derecesi ve hızından anlamlı ölçüde farklı değildir.

Bisoprolol ile ilişkili:

Emilim:

Bisoprolol hemen hemen tamamen (>%90), mide-bağırsak yolundan emilmektedir ve küçük hepatik ilk geçiş metabolizması (yaklaşık %10) nedeniyle, oral uygulamadan sonra yaklaşık %90'lık bir biyoyararlanıma sahiptir.

Dağılım:

Dağılım hacmi 3,5 l/kg'dır. Bisoprololun plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %30'dur.

Biyotransformasyon:

Bisoprolol iki yolla vücuttan atılmaktadır. %50'si daha sonra böbrekler tarafından atılan inaktif metabolitlerine karaciğerde metabolize olmaktadır. Geri kalan %50'si metabolizmaya uğramamış formda böbrekler tarafından atılmaktadır.

Eliminasyon:

Toplam klirensi yaklaşık 15 l/saattir. 10-12 saatlik plazma yarı ömrü, günde bir kez dozlama sonrasında, 24 saatlik bir etki sağlamaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bisoprolol kinetiği doğrusal ve yaştan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Eliminasyon böbreklerde ve karaciğerde aynı ölçüde olduğundan karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Kronik kalp yetmezliği ve bozulmuş karaciğer ya da böbrek fonksiyonu olan hastalarda farmakokinetik çalışılmamıştır. Kronik kalp yetmezliği (NHYA evre III) olan hastalarda, sağlıklı gönüllülerle

karşılaştırıldığında bisoprolol plazma seviyeleri daha yüksek ve yarı-ömrü uzamıştır. Günlük 10 mg dozlarda, kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonu 64 ± 21 ng / ml ve yarı ömrü 17 ± 5 saattir.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim

Oral yolla kullanım sonrası perindoprilin emilimi hızlıdır ve 1 saat içinde pik konsantrasyon elde edilmektedir. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.

Dağılım

Dağılım hacmi, bağlanmamış perindoprilat için yaklaşık 0,2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine bağlanması, özellikle ADE'ye bağlanması, %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon

Perindopril bir ön ilaçtır. Verilen perindopril dozunun % 27'si aktif metabolit perindoprilat olarak kan dolaşımına ulaşmaktadır. Aktif perindoprilata ek olarak, perindopril tümü inaktif olan beş metabolit vermektedir. Perindoprilatın pik plazma konsantrasyonu 3-4 saat içinde elde edilmektedir.

Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla biyoyararlanımı azalttığı için perindopril arjinin yemekten önce sabahları günde tek doz olarak ağızdan verilmelidir.

Eliminasyon

Perindoprilat idrarla atılır ve bağlı olmayan bölümünün terminal yarı ömrü yaklaşık 17 saattir, bu 4 günlük kararlı duruma yol açmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Perindoprilin dozu ve plazma maruziyeti arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılarda ve kalp ve böbrek yetmezliği olan hastalarda perindoprilatın eliminasyonu azalmıştır. Bozukluğun (kreatinin klirensi) derecesine bağlı olarak böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması tercih edilmektedir.

Perindoprilatın diyaliz klirensi 70 ml/dk'ya eşittir.

Perindopril kinetiği siroz hastalarında değişmektedir: Ana molekülün karaciğer klirensi yarı yarıya azalmıştır. Bununla birlikte, oluşturulan perindoprilatın miktarı azalmaz ve bu yüzden doz ayarlaması gerekmez (Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bisoprolol:

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksite veya karsinogenisitenin konvansiyonel çalışmalarına dayanan prelinik veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Üreme toksikoloji çalışmalarında, bisoprololun fertilité veya üremenin diğer genel sonuçları üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Diğer beta-blokörler gibi, bisoprolol yüksek dozlarda maternal (azalmış gıda alımı ve azalmış vücut ağırlığı) ve embro/fetal toksisiteye (rezorpsiyonun, bebeğin düşük doğum ağırlığının, gecikmiş fiziksel gelişimin artan insidansı) yol açmaktadır ancak teratojenik değildir.

Perindopril:

Kronik oral toksisite çalışmalarında (sıçan ve maymunlar), hedef organ olan böbrekte geri döndürülebilir hasar gözlenmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymun) hiçbir embriyo toksisite veya teratojenite belirtisi göstermemiştir. Bununla birlikte, sınıf olarak ADE inhibitörlerinin kemirgenler ve tavşanlarda fetüs ölümü ve konjenital etkiler ile sonuçlanan, geç fetal gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir: böbrek lezyonları ve peri-ve postnatal mortalite gözlenmiştir. Doğurganlık erkek ya da dişi sıçanlarda bozulmamıştır.

Farelerde ve sıçanlarda uzun süreli çalışmalarda karsinojenisite gözlenmemiştir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi:

COSIMPREL bilinen aktif etkin maddeler olan bisoprolol ve perindopril içermektedir. COSIMPREL bisoprolol ve perindoprilin bireysel dozları için doğrudan yerine reçete edilecek, böylece çevresel maruziyette herhangi bir artış olmayacaktır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

- Mikrokristal selüloz (E460)
- Kalsiyum karbonat (E170)
- Prejelatinize nişasta
- Sodyum nişasta glikolat (E468)
- Kolloidal anhidrik silis (E551)
- Magnezyum stearat (E572)
- Kroskarmelloz sodyum (E468)

Film kaplama:

- Gliserol (E422)
- Hipromelloz (E464)
- Makrogol 6000
- Magnezyum stearat (E572)
- Titanyum dioksit (E171)
- Sarı demir oksit (E172)
- Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Düşük yoğunluklu polietilen akış azaltıcısı ve desikant jel içeren beyaz opak tıpası olan 30 film kaplı tablet içeren beyaz polipropilen tüp.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No. 1 Kat: 22-23

Maslak, İstanbul

Tel : 0212 329 14 00

Faks : 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

2017/516

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ