

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİZOPROL 2.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 2.5 mg bisoprolol fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli, kalp şekilli, iki yüzü çentikli film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner kalp hastalığı (anjina pektoris)
- ADE inhibitörlerine, diüretiklere ve opsiyonel olarak kardiyak glikozidlere ek olarak, sistolik ventriküler fonksiyonların zayıf (ekokardiyografi sonucu ejeksiyon fraksiyonu \leq %35) olduğu stabil kronik orta şiddetli veya şiddetli kalp yetmezliğinin tedavisinde endikedir (Bkz.: Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Hipertansiyon veya anjina pektoris tedavisinde

Yetişkinlerde: Her iki endikasyon için doz günde bir kez 5 mg bisoprolol fumarattır. Gerekirse doz günde bir kez 10 mg bisoprolol fumarata kadar arttırılabilir.

Hafif hipertansiyon olgularında (diastolik kan basıncı 105 mmHg'ye kadar) tabletler çentikli olduğundan günde bir kez 2,5 mg bisoprolol fumarat yeterli olabilir.

Önerilen maksimum doz, günde bir kez 20 mg bisoprolol fumarattır.

Tüm olgularda dozaj, özellikle nabız hızı ve terapötik başarıya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Stabil kronik kalp yetmezliği tedavisinde

Tedavi edilecek kişilerin stabil kronik kalp yetmezliği hastası olmaları ve son 6 hafta içinde akut yetmezlik geçirmemiş olmaları ve ayrıca son 2 hafta içinde hastanın temel tedavisinde büyük bir değişiklik yapılmamış olması gerekir. Tedavinin ön koşulu hastaların bisoprolol ile tedaviye başlamadan önce optimal dozda bir ADE inhibitörü (veya ADE inhibitörlerinin iyi tolere edilemediği durumlarda başka bir vazodilatör ile) ve bir diüretik ile ve ayrıca opsiyonel olarak bir kardiyak glikozid ile tedavi ediliyor olması gerekir.

Tedaviyi yürüten doktorun kronik kalp yetmezliği konusunda deneyimli olması önerilir.

Stabil kronik kalp yetmezliğinin tedavisine ilke olarak küçük dozlarla titrasyon yapılarak başlanmalıdır; dozlar aşağıda açıklandığı gibi yavaş bir şekilde arttırılmalıdır.

Doz titrasyonu sürecinde doz artışı hastanın mevcut dozu nasıl tolere ettiğine bağlı olarak yapılmalıdır.

1 hafta süreyle günde bir kez 1.25 mg bisoprolol fumarat, iyi tolere edilmesi durumunda doz;

1 hafta süreyle günde bir kez 2.5 mg bisoprolol fumarata yükseltilir, iyi tolere edilmesi durumunda doz;

1 hafta süreyle günde bir kez 3.75 mg bisoprolol fumarata yükseltilir, iyi tolere edilmesi durumunda doz;

4 hafta süreyle günde bir kez 5 mg bisoprolol fumarata yükseltilir, iyi tolere edilmesi durumunda doz;

4 hafta süreyle günde bir kez 7.5 mg bisoprolol fumarata yükseltilir, iyi tolere edilmesi durumunda doz;

10 mg bisoprolol fumarata yükseltilir ve idame edilir.

Tedavinin 1.25 mg bisoprolol fumarat ile başlatılmasından sonra, hastalar yaklaşık 4 saat gözlenmelidir (özellikle kan basıncına, kalp hızına, ileti bozukluklarına ve kalp yetmezliğinin kötüleştiğini gösteren belirtilere dikkat edilmelidir).

Önerilen maksimum günlük doz günde bir kez 10 mg bisoprolol fumarattır.

Advers olayların görülmesi bazı hastaların önerilen maksimum doz ile tedavi edilmesini engelleyebilir. Gerektiğinde ulaşılan doz tekrar aşamalı olarak düşürülebilir ve hasta tarafından iyi tolere edilen maksimum doz ile tedaviye devam edilir. Gerekli görülürse tedaviye ara verilebilir ve daha sonra uygun şekilde tekrar başlatılabilir.

Titrasyon fazı sırasında kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya toleransın iyi olmaması durumunda, öncelikle bisoprolol dozunun düşürülmesi veya eğer gerekiyorsa (ciddi hipotansiyon, akut pulmoner ödem ile kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, kardiyojenik şok, semptomatik bradikardi veya AV blok durumlarında) kullanımın hemen kesilmesi önerilir.

Uygulama süresi (tüm endikasyonlar)

Bisoprolol ile tedavi genellikle uzun sürelidir. Bisoprolol tedavisinin kademeli olarak sonlandırılması önerilir. Bisoprololün aniden kesilmesi, özellikle iskemik kalp hastalarında, hastanın durumunun akut olarak bozulmasına yol açabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

RİPROZOL tablet sabahları kahvaltıdan önce, kahvaltı sırasında veya kahvaltıdan sonra bir miktar sıvı ile birlikte yutulmalı ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hipertansiyon veya anjina pectoris:

Hafif ile orta dereceli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, normalde dozaj ayarlaması gerekmemektedir. Ciddi böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi <20 ml/dakika) ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen maksimum günlük doz 10 mg'lık bisoprolol fumaratı aşmamalıdır.

Diyaliz hastalarında bisoprolol kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlı olmasına rağmen doz rejiminin değiştirilmesini gerektiren hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Kronik kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği ile birlikte karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bisoprololün farmakokinetiği ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda doz titrasyonu özel dikkat gösterilerek yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bisoprololün çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon

Bu popülasyonda, doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

RİZOPROL aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir:

- Bisoprolol veya yardımcı maddelerden herhangi birine 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 kullanımı olmaksızın),
- Hasta sinüs sendromu,
- Sinoatriyal blok,
- Semptomatik bradikardi,
- Semptomatik hipotansiyon,
- Ağır bronşiyal astım veya ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Raynaud sendromununun ağır formları ve şiddetli oklüzif periferik arter hastalıkları,
- Tedavi edilmemiş feokromositoma (bakınız Bölüm 4.4),
- Metabolik asidoz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

Stabil kronik kalp yetmezliğinin bisoprolol ile tedavisinin başlangıcında titrasyon uygulanması ve düzenli olarak izlenmesi gerekir. (Dozaj ve uygulama şekli için bkz. Bölüm 4.2)

Aşağıdaki hastalıklar ve koşullar ile birlikte kalp yetmezliği bulunan hastalarda bugüne kadar bisoprolol ile yeterli terapötik çalışma yapılmamıştır:

- NYHA sınıf II kalp yetmezliği
- İnsüline bağımlı diabetes mellitus (tip I)
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin ≥ 300 $\mu\text{mol/L}$)
- Karaciğer yetmezliği
- 80 yaşın üstündeki hastalar

- Sınırlayıcı kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Hemodinamik olarak belirgin organik kapak hastalığı
- Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü

Hipertansiyon veya anjina pectoris tedavisinde:

Kalp yetmezliği ile birlikte hipertansiyon veya anjina pectorisi olan hastalarda bisoprolol dikkatle kullanılmalıdır.

Bütün endikasyonların tedavisinde:

Özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda, açıkça endike olmadığı takdirde bisoprolol tedavisi aniden kesilmemelidir, tedavinin birden kesilmesi kardiyak fonksiyonlarda geçici kötüleşmeye yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bisoprolol, aşağıdaki durumlarda yalnızca özel dikkatle kullanılabilir:

- Kan glukoz değerlerinde büyük dalgalanmalar gösteren diabetes mellitus; hipoglisemi semptomları (örn.; taşikardi, palpasyon veya terleme) maskelenebilir,
- Uzun süreli açlık,
- Devam eden desensitizasyon tedavisi. Diğer beta-blokerlerde olduğu gibi, bisoprolol hem alerjenlere duyarlılığı hem de anaflaktik reaksiyonların şiddetini artırabilir. Adrenalin, bu vakalarda her zaman istenen terapötik etkiyi sağlamaz.
- Birinci derece AV blok,
- Prinzmetal anjina,
- Genel anestezi,
- Bronkospazm (bronşiyal astım, obstrüktif solunum yolu hastalıkları, vs.),
- Oklüzif periferik arter hastalığı. Özellikle tedavinin başlangıcında şikayetler artabilir.

Kişisel veya ailesel psöriazis hikayesi olan kişilere β -blokörler (örn.; bisoprolol) ancak yarar/risk oranı dikkatlice dengelendikten sonra verilmelidir.

Bisoprolol tedavisi sırasında tirotoksikoz semptomları maskelenebilir.

Feokromositoma hastalarına bisoprolol ancak α -reseptör blokajı sonrasında uygulanmalıdır.

Bisoprolol ile birlikte verapamil veya diltiazem tipi kalsiyum antagonistlerinin, sınıf I antiaritmik ilaçların veya santral etkili antihipertansif ilaçların kullanımı genellikle önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.5).

Genel anestezi uygulanacak hastalarda beta-blokaj; induksiyon, entubasyon ve ameliyat sonrası dönemde aritmi ve miyokard iskemisi sıklığını azaltır. Beta-blokajın ameliyattan sonra da sürdürülmesi önerilmektedir. Diğer ilaçlar ile bradiaritmi, refleks taşikardinin hafiflemesi ve kan kaybına karşı gelişen refleks taşikardi yeteneğinde azalmaya yol açabilecek etkileşim potansiyeli nedeni ile anestezi beta-blokajdan haberdar olmalıdır. Eğer beta-bloker tedavisinin ameliyattan önce kesilmesi gerektiği düşünülüyorsa, bu kademeli olarak yapılmalı ve anesteziden yaklaşık 48 saat önce tamamlanmalıdır.

Semptomlara neden olan bronşiyal astım veya diğer kronik obstrüktif akciğer hastalığında bisoprolol tedavisi bronkodilatör tedavisi ile birlikte yürütülmelidir. Bazı durumlarda astım hastalarında solunum yollarında direnç artışı görülebilir ve buna bağlı olarak β_2 -sempatomimetiklerinin dozunu artırmak gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen kombinasyonlar

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

Sınıf I antiaritmik ilaçlar (örn.; kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon) Atriyo-ventriküler ileti süresini uzatabilir ve negatif inotropik etkiyi artırabilir.

Bütün endikasyonların tedavisinde:

Verapamil ve daha düşük ölçüde diltiazem gibi kalsiyum antagonistleri

Kontraktilite ve atriyo-ventriküler ileti üzerinde negatif etki oluşabilir. Verapamil tipi kalsiyum antagonistlerinin intravenöz yoldan uygulanması, beta bloker tedavisi gören hastalarda şiddetli hipotansiyona ve atriyo-ventriküler blokaja yol açabilir.

Santral etkili antihipertansif ilaçlar (örn.; klonidin, metildopa, moksonodin, rilmenidin):

Santral etkili antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanımı santral sempatik tonusu daha da düşürerek kalp hızında ve kardiyak debide azalmaya ve vazodilatasyona yol açabilir. Özellikle beta blokerin bırakılmasından önce ilacın ani olarak kesilmesi "rebound hipertansiyon" riskini artırabilir.

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

Hipertansiyon ya da anjina pektoris tedavisinde:

Sınıf I antiaritmik ilaçlar (örn.; kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon) Atriyo-ventriküler ileti süresini uzatabilir ve negatif inotropik etkiyi arttırabilir.

Bütün endikasyonların tedavisinde:

Dihidropridin tipi kalsiyum antagonistleri (örn.; felodipin ve amlodipin)

Eşzamanlı kullanımda hipotansiyon riskinde artış ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun bozulmasında artış olasılığı dışlanamaz.

Sınıf III antiaritmikler (örn.; amiodaron): Atriyo-ventriküler ileti zamanı uzayabilir.

Parasempatomimetik ilaçlar: Eşzamanlı kullanım atriyo-ventriküler ileti süresini ve bradikardi riskini arttırabilir.

Topikal beta blokerler (örn. glokom tedavisinde kullanılan göz damlaları) bisoprololün sistemik etkisini arttırabilir.

İnsülin ve oral antidiyabetikler: Kan şekerini düşürme etkisinin artması. β -adrenoseptörlerinin blokajı hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir.

Anestezikler: Refleks taşikardi zayıflayabilir ve hipotansiyon riski artabilir, (genel anestezi hakkında daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.4).

Dijital glikozidler: Atriyo-ventriküler ileti süresinin artması ile kalp hızının azalması.

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID): Bisoprololün hipotansif etkisini azaltabilirler.

β -sempatomimetikler (örn.; izoprenalin, dobutamin): Bisoprolol ile birlikte kullanıldığında her iki ajanın da etkisi azalabilir.

β ve α adrenoseptörleri aktive eden sempatomimetikler (örn.; noradrenalin, adrenalin):

Bisoprolol ile birlikte kullanımları, bu ajanların alfa adrenoseptör etkili damar daraltıcı etkilerini maskeleyerek kan basıncını arttırabilir ve intermitan klidikasyo şikayetlerini alevlendirebilir. Bu tür etkileşimler non-selektif beta blokörler ile daha fazla görülebilir.

Kan basıncını düşürme potansiyeli olan (örn.; trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, fenotiazinler) ilaçların antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı hipotansiyon riskini arttırabilir.

Birlikte kullanımında dikkate alınması gerekenler:

Meflokin: Bradikardi riskini arttırabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-B inhibitörleri hariç): Beta-blokörlerin hipotansif etkisinde artış, ama aynı zamanda hipertansif kriz riski

Rifampisin: Olasılıkla karaciğerde ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin indüksiyonuna bağlı olarak bisoprololün yarı ömründe hafif azalma. Normalde doz ayarlaması gerekli değildir.

Ergotamin türevleri: Periferik dolaşım sorunlarının alevlenmesi

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bisoprololün farmakolojik etkinliği gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Genel olarak, beta-adrenoseptör blokörler plasental perfüzyonu azaltır ki, bu durum uterus içi büyüme bozukluklarına, fetal ölüme, düşük veya erken doğuma neden olabilir. Fetus ve yeni doğanda advers olaylar (örneğin; hipoglisemi ve bradikardi) görülebilir. Eğer bir beta-adrenoseptör blokörle tedavi gerekli ise, β_1 -selektif adrenoseptör blokörler tercih edilir.

RİZOPROL, kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Eğer bisoprolol ile tedavinin gerekli olduğu düşünülüyorsa, uteroplasental kan akımı ve fetal büyüme izlenmelidir. Gebelik veya fetus üzerinde zararlı etkilerin görülmesi durumunda alternatif tedavi tedbirleri düşünülmelidir. Yenidoğan bebek, yakından izlenmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle yaşamın ilk 3 günü içinde oluşur.

Laktasyon dönemi

Bisoprololün insan sütüyle atılıp atılmadığı ve bisoprololün emzirilen çocuklardaki güvenliliği bilinmemektedir.

Bu nedenle, RİZOPROL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Koroner kalp hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, bisoprolol hastaların araç kullanma performansını etkilememiştir. Bununla birlikte, ilaca karşı verilen reaksiyonlardaki bireysel farklılıklardan dolayı, araç veya makine kullanma yeteneği bozulabilir. Bu durum, özellikle bisoprolol tedavisinin başlangıcında, ilaç değiştirildiğinde ve alkol ile birlikte kullanım söz konusu olduğunda gözönünde tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler ile ilgili sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozuklukları

Seyrek: Kabus görme, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik*, baş ağrısı*

Seyrek: Senkop

Göz hastalıkları

Seyrek: Gözyaşı azalması (eğer hasta kontakt lens kullanıyorsa göz önünde tutulmalıdır.)

Çok seyrek: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Bradikardi

Yaygın: Önceden mevcut olan kalp yetmezliğinin kötüleşmesi

Yaygın olmayan: AV ileti bozuklukları

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ekstremitelerde üşüme veya uyuşukluk hissi, özellikle kalp yetmezliği hastalarında hipotansiyon

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronşiyal astım veya obstrüktif hava yolu hastalığı geçmişi olan kişilerde bronkospazm

Seyrek: Alerjik rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal şikayetler

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, kızarıklık, döküntü gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Alopesi. Beta blokörler psöriazisi tetikleyebilir veya artırabilir veya psöriazis-benzeri döküntüye yol açabilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı ve kas krampları

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Seyrek: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar

Yaygın: Astenia, yorgunluk*

Laboratuvar bulguları

Seyrek: Trigliserit artışı ve karaciğer enzimlerinde (ALAT, ASAT) artış

*Bu semptomlar, özellikle tedavinin başlangıcında görülür. Genellikle hafif derecede olup 1-2 hafta içinde ortadan kalkar.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Bisoprolol fumaratın doz aşımı durumunda (örn; günlük 7,5 mg yerine 15 mg kullanımı) üçüncü derece AV-blok, bradikardi ve baş dönmesi bildirilmiştir. Bir beta-blokörün doz aşımında en sık beklenen bulgular; bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, akut kalp yetmezliği ve hipoglisemidir. Bugüne kadar bisoprolol ile gözlenen birkaç doz aşımı (maksimum: 2000 mg) vakasında hipertansiyon ve/veya koroner kalp hastalığı olan hastalarda bradikardi ve/veya hipotansiyon gözlenmiştir, tüm hastalar iyileşmiştir. Tek bir yüksek doz bisoprolole karşı duyarlılıkta kişiler arası büyük farklılıklar vardır ve kalp yetmezliği hastaları muhtemelen daha duyarlıdır. Bu nedenle, bölüm 4.2'de verilen şemaya göre, kademeli titrasyonu bu hastaların tedavisinde başlatmak zorunludur.

Tedavi

Genel olarak, eğer doz aşımı görülürse; bisoprolol tedavisinin sonlandırılması, destekleyici ve semptomatik tedavinin uygulanması önerilir. Beklenen farmakolojik etkisine ve diğer beta blokerler için yapılan önerilere dayanarak, klinik olarak gerekli görülürse aşağıdaki genel kurallar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bradikardi: İntravenöz atropin uygulanır. Eğer yanıt yetersiz kalırsa, izoprenalin ya da pozitif kronotropik özellikleri olan başka bir ajan dikkatle uygulanır. Bazı durumlarda transvenöz kalp pili uygulanması gerekebilir.

Hipotansiyon: İntravenöz sıvı ve vazopresörler uygulanır. İntravenöz glukagon yararlı olabilir.

AV blok (ikinci ya da üçüncü derece): Hastalar yakından izlenmeli ve intravenöz izoprenalin ya da geçici kalp pili uygulaması ile tedavi edilmelidir.

Kalp yetmezliğinin akut ağırlaşması: İntravenöz diüretikler, inotropik ajanlar, vazodilatör ajanlar intravenöz uygulanır.

Bronkospazm: İzoprenalin, beta2-sempatomimetik ajanlar ve/veya aminofilin gibi bronkodilatör tedavi uygulanır.

Hipoglisemi: İntravenöz glukoz uygulanır.

Sınırlı veriler bisoprololün zor diyaliz edildiğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta blokör, selektif

ATC kodu: C07AB07

Bisoprolol intrinsik sempatomimetik aktivitesi ve membran stabilize edici etkisi olmayan, yüksek β_1 -selektif adrenoseptör bloke edici bir ajandır. Bronş ile ilgili damarların düz kaslarındaki β_2 -reseptörlerine ve metabolik regülasyon β_2 reseptörlerine çok düşük afinite

gösterirler. Bu nedenle, bisoprololün solunum yolu direncini ve β_2 - ile uyarılan metabolik işlemleri etkilemesi beklenmez.

CIBIS II çalışmasına toplamda 2647 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 83'ü (n=2202) NYHA sınıf III'te ve % 17'si (n=445) NYHA sınıf IV'tedir. Hastalarda stabil semptomatik sistolik kalp yetmezliği (ekokardiyografi dayalı, enjeksiyon fraksiyonu \leq % 35) bulunmaktadır. Toplam mortalite % 17.3'ten % 11.8'e düşmüştür (bağlı azalma %34). Ani ölümlerde azalma (%3.6 vs %6.3, bağlı azalma % 44) ve hastane yatışı gerektiren kalp yetmezliği sayısında azalma (%12 vs %17.6, bağlı azalma % 36) gözlenmiştir. Son olarak, NYHA sınıflandırmasına göre fonksiyonel durumda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bisoprolol tedavisi başlangıcı ve titrasyonu aşamasında hastaların, bradikardi (% 0.53), hipotansiyon (% 23) ve akut dekompanseasyon (% 4.97) nedeniyle hastaneye yatırıldıkları gözlenmiştir ancak bu durum plasebo grubunda gözlenenden (% 0, % 0.3 ve % 6.74) daha sık değildir. Çalışma boyunca ölümcül ve yeti kaybına neden olan inme sayısı bisoprolol grubunda 20, plasebo grubunda 15 hastada gözlenmiştir.

CIBIS III çalışmasına, yaşları \geq 65, hafif-orta şiddette kronik kalp yetmezliği (CFH; NYHA sınıf II veya III) olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %35 olan ve daha önceden ACE inhibitörleri, beta-blokerler veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile tedavi olmamış 1010 hasta dahil edilmiştir. Hastalar başlangıç tedavisi olarak bisoprolol ya da enalapril ile ilk 6 aylık tedavinin ardından, 6-24 ay bisoprolol ve enalapril kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir.

Bisoprolol ilk 6 aylık tedavide kullanıldığında kötüleşen kronik kalp yetmezliğinin yüksek frekansa doğru bir eğilimi vardır. CHF tedavisinin başlatılması için iki strateji araştırma sonunda birincil kombine son nokta ölüm ve hastaneye yatış benzer oranlar göstermesine (protokol başına popülasyon, enalapril-birinci grupta %33.1, bisoprolol-birinci grupta % 32.4) rağmen enalapril-birinci tedavisine karşı bisoprolol-birincinin eşdeğerliliği (non-inferiorite) analiz protokolü uyarınca kanıtlanmamıştır. Çalışma bisoprololün hafif ve orta derecede kronik kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda da kullanılabileceğini göstermiştir.

β_1 -selektivitesi terapötik doz aralığının dışında da geçerlidir. Bisoprololün bilinen negatif inotropik etkisi yoktur.

Bisoprolol oral uygulamadan 3-4 saat sonra maksimum etkiye ulaşır. Bisoprololün maksimum antihipertansif etkisine genellikle 2 hafta sonunda ulaşılır.

Kronik kalp yetmezliği olmayan koroner kalp hastalarına akut uygulamada, bisoprolol kalp hızını ve atım hacmini ve böylece kardiyak debiyi ve oksijen tüketimini düşürür. Kronik uygulamada önceden artmış periferik direnç düşer.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Bisoprololün %90'ından fazlası gastrointestinal sistemden emilir, küçük ilk geçiş metabolizmasının \leq %10 civarında olması nedeniyle oral kullanımda yaklaşık %90 oranında mutlak bir biyoyararlanıma sahiptir.

Dağılım: Dağılım hacmi 3,5 L/kg'dır. Bisoprololün plazma proteinine bağlanma oranı, yaklaşık %30'dur.

Biyotransformasyon: Bisoprolol, eşit ölçüde etkili iki yolla vücuttan uzaklaştırılır: %50'si karaciğer tarafından metabolize edilerek inaktif metabolitlere dönüştürülür ve bu metabolitler böbrekler yoluyla atılır. Kalan %50'si metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atılır.

Eliminasyon: Eliminasyon, böbrek ve karaciğerde aynı oranda gerçekleştiği için karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamalarına genellikle gerek duyulmaz. Toplam klirensi, yaklaşık olarak 15 L/saattir. Plazma eliminasyon yarılanma süresi 10-12 saattir ve günde tek doz ile 24 saatlik etki sağlar.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum: Bisoprololün farmakokinetiği doğrusal ve yaştan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik:

Bu popülasyonda, doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Eliminasyon, böbrek ve karaciğerde aynı oranda gerçekleştiği için karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamalarına genellikle gerek duyulmaz.

Kalp yetmezliği:

Stabil kronik kalp yetmezliği ve bozulmuş karaciğer ya da böbrek fonksiyonu olan hastalarda bisoprololün farmakokinetiği çalışılmamıştır. Kronik kalp yetmezliği (NYHA evre III) olan hastalarda bisoprolol plazma seviyesi olan hastalarda daha yüksektir ve sağlıklı gönüllülere kıyasla yarılanma ömrü uzamaktadır. Günlük 10 mg doz alımının ardından kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonu 64±21 ng/ml ve yarılanma ömrü 17±5 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi, mutajenisite veya karsinogenisite konusundaki geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için özel riskler ortaya koymaz. Diğer beta-blokörler gibi, bisoprololün yüksek dozları maternal (yiyecek alımında azalma ve kilo kaybı) ve embriyol/fötal toksisiteye (rezorpsiyon sıklığında artış, yavruların doğum ağırlığında azalma, fiziksel gelişmede gecikme) neden olmakla birlikte teratojenisiteye yol açmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz,

Mısır nişastası,

Krosповidon (tip B),

Silika kolloidal susuz,

Magnezyum stearat,

Titanyum dioksit (E171),

Makrogol

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Ürün ile ilgili geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren PVC/PVDC-Al blister ambalajlarda.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ