KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONCOR® 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 10 mg bisoprolol fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Tabletler açık turuncu renkli, kalp şekilli ve çentiklidir. Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisinde,
- Koroner kalp hastalığı (anjina pektoris) tedavisinde,

Sadece CIBIS II (stabil kronik orta ila şiddetli kalp yetersizliği) için:

- Stabil kronik orta ila şiddetli kalp yetersizliğinin tedavisinde ADE inhibitörlerine, diüretiklere ve tercihe bağlı olarak kardiyak glikozitlere ek olarak.

Sadece CIBIS III (stabil kronik kalp yetersizliği) için:

Stabil kronik kalp yetersizliğinin tedavisinde endikedir.

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.

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 yetersizliği tedavisinde [CIBIS II]
Tedavi edilecek kişilerin stabil kronik kalp yetersizliği hastası olmaları ve son 6 hafta içinde akut yetersizlik 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 yetersizliği konusunda deneyimli olması önerilir.

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

Stabil kronik kalp yetersizliğinin tedavisi [CIBIS III]

Kronik kalp yetersizliğinin standart tedavisi, bir ADE inhibitörü (veya ADE inhibitörlerine intolerans durumunda bir anjiyotensin reseptör blokeri), bir beta bloker, diüretikler ve uygun olduğunda kardiyak glikozitlerden oluşur. Bisoprolol tedavisi başlatıldığında hastalar stabil olmalıdır (akut yetersizlik durumu olmamalıdır).

Tedaviyi gerçekleştiren hekimin kronik kalp yetersizliği tedavisinde deneyimli olması tavsiye edilir.

Titrasyon fazı

Stabil kronik kalp yetersizliğinin bisoprolol ile tedavisi bir titrasyon fazını gerektirir.

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 1,25 mg bisoprolol fumarattır. Bireysel toleransa bağlı olarak doz, iki hafta veya daha uzun aralıklarla günde bir kez 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg ve 10 mg'a yükseltilir.

Doz artışı iyi tolere edilmezse, tedaviye daha düşük bir dozda devam edilebilir.

Önerilen maksimum doz günde bir kez 10 mg'dır.

Titrasyon fazında, yaşamsal belirtilerin (kalp hızı, kan basıncı) ve kötüleşen kalp yetersizliğinin belirtilerinin yakından izlenmesi önerilir.

Tedavinin modifikasyonu

Önerilen maksimum doz iyi tolere edilmezse, kademeli doz azaltımı düşünülebilir.

Kalp yetersizliğinin, hipotansiyonun veya bradikardinin geçici olarak kötüleşmesi durumunda, birlikte kullanılan ilacın dozunun yeniden değerlendirilmesi önerilir. Bisoprolol dozunun geçici olarak azaltılması veya ilacın kesilmesinin göz önünde bulundurulması da gerekebilir.

Hasta tekrar stabil hale geldiğinde, bisoprololün yeniden verilmesi ve/veya yukarı titrasyonu daima değerlendirilmelidir.

Uygulama süresi (tüm endikasyonlar):
Bisoprolol ile tedavi genellikle uzun sürelidir.

Durumun geçici olarak kötüleşmesine yol açabileceğinden, bisoprolol ile tedavi aniden kesilmemelidir. Özellikle iskemik kalp hastalarında tedavi birden kesilmemelidir. Günlük dozun kademeli olarak azaltılması önerilir.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.
CONCOR® 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:

Sadece hipertansiyon veya anjina pektorisiçin:

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.

Sadece kronik kalp yetersizliği için:

Kalp yetersizliği 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

CONCOR® bisoprolol veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

Ayrıca aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda da kontrendikedir:

- Akut kalp yetersizliği veya intravenöz inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetersizliği 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 sendromunun ağır formları ve şiddetli oklüzif periferik arter hastalıkları,
- Tedavi edilmemiş feokromositoma (bkz. Bölüm 4.4),
- Metabolik asidoz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece kronik kalp yetersizliği tedavisinde:

Stabil kronik kalp yetersizliğinin bisoprolol ile tedavisi, özel bir titrasyon fazıyla başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

Tüm endikasyonlar için:

Özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda bisoprolol ile tedavi, açıkça gerekli olmadığı sürece, aniden kesilmemelidir, çünkü bu, kalp rahatsızlığının geçici olarak kötüleşmesine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2.).

Sadece hipertansiyon veya anjina pektoris tedavisinde:

Bisoprolol, hipertansiyon veya anjina pektoris ve eşlik eden kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Sadece kronik kalp yetersizliği tedavisinde [CIBIS II]:

Stabil kronik kalp yetersizliğinin 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 yetersizliği bulunan hastalarda bugüne kadar bisoprolol ile yeterli terapötik çalışma yapılmamıştır:

- NYHA sınıf II kalp yetersizliği
- İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (tip I)
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin ≥ 300 mikromol/L)
- Karaciğer yetmezliği
- 80 yaşın üstündeki hastalar
- Sınırlayıcı kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Hemodinamik olarak belirgin organik kapak hastalığı
- Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü

Sadece kronik kalp yetersizliği tedavisinde [CIBIS III]:

Stabil kronik kalp yetersizliğinin 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 yetersizliği bulunan hastalarda bugüne kadar bisoprolol ile yeterli terapötik çalışma yapılmamıştır:

- İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (tip I)
- Ciddi böbrek yetmezliği
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Sınırlayıcı kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Hemodinamik olarak belirgin organik kapak hastalığı
- Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü

Bütün endikasyonların tedavisinde:

Bisoprolol, aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Kan glukoz değerlerinde büyük dalgalanmalar gösteren diyabetes mellitus; hipoglisemi semptomları (örn.; taşikardi, palpitasyon veya terleme) maskelenebilir,Uzun süreli açlık,
- Devam eden desensitizasyon tedavisi. Diğer beta-blokerlerde olduğu gibi, bisoprolol hem alerjenlere duyarlılığı hem de anaflaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilir. Epinefrin, bu vakalarda her zaman istenen terapötik etkiyi sağlamaz.
- Birinci derece AV blok,
- Prinzmetal anjina; koroner vazospazm vakaları gözlemlenmiştir. Yüksek beta 1 seçiciliğine rağmen, Prinzmetal anjinası olan hastalara bisoprolol uygulandığında anjina atakları tamamen dışlanamaz. Son derece dikkatli olunmalıdır.
- Oklüzif periferik arter hastalığı. Özellikle tedavinin başlangıcında şikayetler artabilir.

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

Bisoprolol tedavisi sırasında tirotoksikoz semptomları maskelenebilir.

Feokromositoma hastalarına bisoprolol ancak alfa reseptör blokajı sonrasında uygulanmalıdır.

Genel anestezi uygulanacak hastalarda beta-blokaj; indüksiyon, 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 anestezist beta-blokajdan haberdar olmalıdır. Eğer beta-bloker tedavisinin ameliyattan önce kesilmesi gerektiği düşünülüyorsa, bu kademeli olarak yapılmalı ve anesteziden yaklaşık 48 saat önce tamamlanmalıdır.

Kardiyoselektif (beta1) beta blokerlerin, akciğer fonksiyonu üzerinde seçici olmayan beta blokerlere göre daha az etkisi olabilmesine rağmen, tüm beta blokerlerde olduğu gibi, kullanımları için zorunlu klinik nedenler olmadıkça, obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda bunların kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tür nedenlerin mevcut olduğu durumlarda, CONCOR dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Semptomlara neden olabilen bronşiyal astım veya diğer kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, birlikte bronkodilatör tedavisi uygulanması önerilir. Bazen astımlı hastalarda hava yolu direncinde bir artış meydana gelebilir ve buna bağlı olarak, beta 2 uyarıcıların dozunun artırılması gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen kombinasyonlar:

*Sadece kronik kalp yetersizliği 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.

Merkezi etkili antihipertansif ilaçlar (örn.; klonidin, metildopa, moksonodin, rilmenidin):
Merkezi etkili antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanımı merkezi 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**:**

Sadece 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 yetersizliği 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 beta-adrenoseptörlerinin blokajı hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir.

Anestezikler: Refleks taşikardinin zayıflaması ve hipotansiyon riskini arttırabilir, (genel anestezi hakkında daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.4).

Alkol: Alkol beta blokerlerin hipotansif etkisini artırabilir.

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

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

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

Beta ve alfa adrenoseptörleri aktive eden sempatomimetikler (örn.; norepinefrin, epinefrin):
Bisoprolol ile birlikte kullanımları, bu ajanların alfa adrenoseptör etkili damar daraltıcı etkilerini maskeleyerek kan basıncını arttırabilir ve intermitan kladikasyo 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.

Moksisilat: Şiddetli postural hipotansiyona neden olması muhtemeldir.

<u>Birlikte kullanımında dikkate alınması gerekenler:</u>

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)

Bu konuda spesifik bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

Genel olarak, beta-adrenoseptör blokörler plasental perfüzyonu azaltır ki, bu durum uterus içi büyüme bozukluklarına, fötal 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, beta 1 selektif adrenoseptör blokörler tercih edilir.

CONCOR®, kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Eğer bisoprolol ile tedavinin gerekli olduğu düşünülüyorsa, uteroplasental kan akımı ve fötal 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, CONCOR® 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 göz önünde tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler ile ilgili sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozuklukları
Seyrek: Kabus görme, halüsinasyon, anksiyete, psikoz, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik*, baş ağrısı*

Göz hastalıkları
Seyrek: Gözyaşı azalması (eğer hasta kontakt lens kullanıyorsa göz önünde tutulmalıdır), azalan görme
Çok seyrek: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: Bradikardi (kronik kalp yetersizliği hastalarında)
Yaygın: Önceden mevcut olan kalp yetersizliğinin kötüleşmesi (kronik kalp yetersizliği hastalarında)
Yaygın olmayan: AV ileti bozuklukları, önceden mevcut olan kalp yetersizliğinin kötüleşmesi (hipertansiyon veya anjina pektoris hastalarında), bradikardi (hipertansiyon veya anjina pektoris hastalarında)

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Ekstremitelerde üşüme veya uyuşukluk hissi, özellikle kalp yetersizliği hastalarında hipotansiyon
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon
Seyrek: Ekstremitelerde siyanoz, parestezi.
Eğer Raynaud's hastalığı veya intermittan klodikasyon (yürürken bacaklarda ağrı) varsa, bisoprolol bunları daha kötüleştirebilir.
Bilinmiyor: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
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 hastalıklar
Seyrek: Kaşıntı, kızarıklık, döküntü gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anjioödem

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
Seyrek: Kas ve eklem ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Astenia (kronik kalp yetersizliği hastalarında), yorgunluk*
Yaygın olmayan: Astenia (hipertansiyon veya anjina pektoris hastalarında)

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

Sadece hipertansiyon veya anjina pektoris hastalarına verilir:

*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 (TÜFAM)'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
Bir beta-blokörün doz aşımında en sık beklenecek bulgular; bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, akut kalp yetersizliği ve hipoglisemidir. Bisoprolol ile doz aşımına yönelik deneyim sınırlıdır ve bildirilen bir kaç doz aşımı olgusu vardır. Bradikardi ve/veya hipotansiyon gözlenmiştir. Tüm hastalar iyileşmiştir. Tek bir yüksek doz bisoprolole karşı duyarlılıkta kişiler arası büyük farklılık vardır ve kalp yetersizliği hastaları muhtemelen daha duyarlıdır.

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 yetersizliğinin akut ağırlaşması: İntravenöz diüretikler, inotropik ajanlar, vazodilatör ajanlar intravenöz uygulanır.
Bronkospazm: İzoprenalin, beta 2-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 beta 1 selektif adrenoseptör bloke edici bir ajandır. Bronş ile ilgili damarların düz kaslarındaki beta

2 reseptörlerine ve metabolik regülasyon beta 2 reseptörlerine çok düşük afinite gösterirler. Bu nedenle, bisoprololün solunum yolu direncini ve beta 2 ile uyarılan metabolik işlemleri etkilemesi beklenmez. Beta 1 selektivitesi terapötik doz aralığının dışında da geçerlidir.

Bisoprololün bilinen negatif inotropik etkisi yoktur.

Bisoprolol oral uygulamadan 3-4 saat sonra maksimum etkiye ulaşır. Plazma eliminasyon yarılanma süresi 10-12 saattir ve günde tek doz ile 24 saatlik etki sağlar.

Bisoprololün maksimum antihipertansif etkisine genellikle 2 hafta sonunda ulaşılır.

Kronik kalp yetersizliği 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. Beta blokerlerin antihipertansif etkisinin altında yatan bir etki mekanizması olarak, diğerlerinin yanı sıra, plazma renin aktivitesinin depresyonu ele alınmaktadır.

Bisoprolol, sempatoadrenerjik aktiviteye yanıtı, kardiyak beta reseptörlerin blokajı yoluyla baskılar. Bu, kalp hızında ve kasılmada bir azalmaya ve dolayısıyla, altta yatan koroner kalp hastalığı olan anjina pektorisli olgularda istenen etki olan miyokardiyal oksijen tüketiminde bir azalmaya neden olur.

Etkililik

Hipertansiyon veya koroner kalp hastalığı olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalar, günde 10 mg bisoprololün etkisinin günlük 100 mg atenolol veya 100 mg metoprolol ile benzer olduğunu göstermiştir.

Toplamda, kronik kalp yetersizliği olan 2647 hasta CIBIS II çalışmasına dahil edilmiştir.

Hastaların %83'ü (n = 2202) NYHA sınıf III ve %17'si (n = 445) NYHA sınıf IV idi. Bu bireylerde, stabil semptomatik sistolik kalp yetersizliği vardı (ekokardiyografiye göre ejeksiyon fraksiyonu ≤% 35). Toplam mortalite %17,3'ten %11,8'e düşürülmüştür (mutlak azalma: %5,5; bağıl azalma: %34).

Ani ölümlerde azalma (%6,3'e karşı %3,6, bağıl azalma: %44) ve hastaneye yatışı gerektiren kalp yetersizliği ataklarının sayısında azalma (%17,6'ya karşı %12, bağıl azalma: %36) gözlenmiştir. Son olarak, NYHA sınıflandırmasına göre fonksiyonel durumda anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. Bisoprolole başlanması ve titrasyonu sırasında bradikardi (%0,53), hipotansiyon (%0,23) ve akut dekompansasyon (%4,97) nedeniyle hastaneye yatışlar gözlenmiştir, ancak bu durumlar plasebo grubundakinden daha sık meydana gelmemiştir (%0, %0,3 ve %6,74).

CIBIS III çalışması, daha önce ADE inhibitörleri, beta blokerler veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile tedavi edilmemiş, hafif ila orta derecede kronik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II veya III) olan ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ≤% 35 olan, 65 yaş ve üzeri 1010 hastayı araştırmıştır. Çalışma, tedaviye başlama sırasını tersine çevirerek, bisoprolol (hedef doz günde bir kez 10 mg) ile ilk altı aylık monoterapinin ardından 6 ila 24 ay daha tedaviye ADE inhibitörü enalaprilin (hedef doz günde iki kez 10 mg) eklenmesinin etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştırmıştır. Her bir grup 505 hastadan oluşmaktaydı.

İki strateji, tüm nedenlere bağlı mortalite veya hastaneye yatışın birleştirilmiş birincil sonlanım noktası açısından kör olarak ve bu bileşenlerin her biri için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Tedavi amaçlı popülasyonda, birincil sonlanım noktası, önce bisoprolol grubunda 178 hastada (%35,2), önce enalapril grubunda ise 186 hastada (%36,8) meydana gelmiştir ve önce bisoprolol tedavisinin önce enalapril tedavisi ile benzer oranda etkili olduğunu (en az o kadar etkili olduğunu) göstermiştir. Önce bisoprolol ile 65 hasta, önce enalapril ile 73 hasta ölmüştür (gruplar arası fark p=0,44) ve önce bisoprolol ile 151, önce enalapril ile 157 hasta hastaneye yatırılmıştır (p=0,66). İki grupta ciddi ve

toplam advers olayların sayısı benzer olmuştur. Birinci yıla ait verilerin analizi, önce bisoprolol stratejisinin, önce enalapril stratejisine kıyasla, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %31 oranında azaltmaya yönelik anlamlı olmayan bir eğilimi olduğuna işaret etmiştir. Esas olarak, birinci yıl içinde ani ölüm riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde %46 (p=0,049) oranında azalması, önce bisoprolol grubunda daha iyi sağkalım elde edilmesine katkıda bulunmuştur.

Kronik kalp yetersizliği tedavisinin başlatılmasına yönelik iki strateji, benzer bir birleştirilmiş ölüm ve hastaneye yatış oranı göstermiş olup, önce bisoprolol grubunda, özellikle ani ölümün azaltılması yoluyla, sağkalımda uzama eğilimi gözlenmiştir. Sonuçlar, kronik kalp yetersizliği tedavisine, bisoprolol ile başlamanın da enalapril ile başlamak kadar güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Bisoprololün % 90'ından fazlası gastrointestinal sistemden emilir, küçük ilk geçiş metabolizmasının ≤ % 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. Bu nedenle bisoprolol, hafif veya orta şiddette karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda genellikle doz ayarlaması gerektirmez.

Eliminasyon:
Toplam klirensi, yaklaşık olarak 15 L/saattir. Plazma eliminasyon yarı-ömrü, 10-12 saattir.

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

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik özellikler

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda (NYHA sınıf III), bisoprololün plazma seviyeleri daha yüksektir ve yarı ömrü sağlıklı gönüllülere kıyasla uzar. Kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonu, günlük 10 mg dozda 64±21 ng/ml'dir ve yarı ömrü 17±5 saattir.

Stabil kronik kalp yetersizliği ve eşlik eden bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu olan hastalarda farmakokinetiği çalışılmamıştır.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi veriler, güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi, mutajenisite veya karsinojenisite konusundaki geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için özel riskler ortaya koymaz.

Üreme toksikolojisi çalışmalarında bisoprololün doğurganlık veya genel üreme performansı üzerinde etkisi saptanmamıştır.

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

Susuz silika kolloidal
Magnezyum stearat
Krospovidon
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Kalsiyum hidrojen fosfat anhidr
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Dimetikon 100
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)
Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler
Ürün ile ilgili geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altında oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 tablet içeren PVC - Al blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı : DAIICHI SANKYO İlaç Ticaret Limited Şirketi
Adresi : Ünalan Mahallesi, Libadiye Cad. Emaar Square Sit. F Blok Apt. No: 82 F/57 Üsküdar / İstanbul

Tel No : (0216) 577 65 05
Faks No : (0216) 577 65 07

8. RUHSAT NUMARASI

223/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.01.2010
Ruhsat yenileme tarihi: 29.01.2014

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :