

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOPRANO PLUS 5/12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablette;

Etkin maddeler:

| | |
|--------------------|---------|
| Bisoprolol fumarat | 5 mg |
| Hidroklorotiyazid | 12.5 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------|---------|
| Laktoz monohidrat | 1.80 mg |
|-------------------|---------|

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, yuvarlak, bir yüzü çentikli film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen SOPRANO PLUS dozu, günde bir kez 2.5 mg/6.25 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik olarak başlangıç dozu günde bir defa uygulanan 2.5 mg bisoprolol/6.25 mg hidroklorotiyazid'dir.

SOPRANO PLUS ile tedavi genellikle uzun sürelidir.

Tedavi sonlandırılacağı zaman, bisoprolol tedavisinin kademeli olarak sonlandırılması önerilir. Bisoprolol'ün ani kesilmesi, özellikle iskemik kalp hastalarında, hastanın durumunun akut olarak bozulmasına yol açabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

SOPRANO PLUS tablet kahvaltıdan önce, kahvaltı ile beraber ya da kahvaltıdan sonra alınmalıdır. Film tablet bir miktar sıvı ile yutulmalı ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddetteki karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

SOPRANO PLUS'ın çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

SOPRANO PLUS, bisoprolol, hidroklorotiyazid, diğer tiazidler, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden (Bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Bisoprolol

Bisoprolol aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Şiddetli astım ya da şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Akut kalp yetmezliği ya da intravenöz inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği atakları sırasında,
- Kardiyojenik şok,
- İkinci ya da üçüncü derece antrio-ventriküler blok (pacemaker/kalp pili kullanımı olmaksızın),
- Hasta sinüs sendromu,
- Sinoatriyel blok,
- Semptomatik bradikardi,
- Raynaud sendromunun ağır formları ve şiddetli oklüzif periferik arter hastalıkları,
- Tedavi edilmeyen feokromositoma (Bkz. Bölüm 4.4),
- Metabolik asidoz,
- Sultoprid ile birlikte kullanımı da kontrendikedir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İleri derecede böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak),
- İleri derecede karaciğer yetmezliği,
- Refrakter hipokalemi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Uyarılar****Bisoprolol**

Anjinal ve iskemik kalp hastalığı olanlarda tedavi aniden kesilmemelidir. Tedavinin birden kesilmesi ciddi ritm bozukluğu, miyokard enfarktüsü ya da ani ölüme yol açabileceğinden doz kademeli olarak azaltılmalıdır.

Hidroklorotiyazid

Karaciğer hastalarında tiazid grubu diüretikler ve benzer ilaçlar hepatik ensefalopatiyi tetikleyebilir. Bu durum görülürse, diüretik tedavisi derhal sonlandırılmalıdır.

SOPRANO PLUS emziren annelere verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Kullanım Önlemleri

Bisoprolol

Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Beta-blokörler, ancak hafif astım ya da KOAH durumlarında kullanılabilirler. Bu durumda, beta1-seçici adrenoseptör bloke edici bir ajan kullanılmalı ve beta-blokörün başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. Tedaviye başlamadan önce akciğer fonksiyon testlerinin uygulanması önerilir. Semptomatik hastalarda eş zamanlı bronkodilatör tedavi önerilir. Çok nadir olarak astım ve KOAH hastalarında havayolu direncinde artış ortaya çıkabilir ve bu da beta-2 uyarıcıların dozunun yükseltilmesini gerektirebilir.

Kalp yetmezliği

Tedaviyle kontrol edilen kalp yetmezliği olan hastalarda ve beta bloker tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, bisoprolol tedavisine düşük dozda başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır, uygulama sırasında hasta yakından izlenmelidir.

Birinci derece AV blok

Negatif dromotropik etkilerinden dolayı, beta-blokörler birinci derece AV blokta dikkatle kullanılmalıdır.

Prinzmetal anjina

Prinzmetal anjinası olan hastalarda beta-blokörler vazospastik atak sayısını ve süresini artırabilir. Hafif ya da miks Prinzmetal anjina olgularında, beta1-seçici bir beta-blokör, bir vazodilatör ile birlikte kullanılabilir.

Oklüzif periferik arter hastalıkları

Beta-blokörler, oklüzif periferik arter hastalığının ya da Raynaud sendromunun belirtilerini şiddetlendirebilir. Bu tip hastalarda beta1-seçici bir beta-blokör tercih edilebilir.

Feokromositoma

Feokromositomalı hastalarda alfa-reseptör blokajı başlanmadan, SOPRANO PLUS, uygulanmamalıdır. Kan basıncı yakından izlenmelidir.

Geriatrik hastalar

Normalde doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, yaşlı hastalar yakından izlenmelidir (Bkz. Sıvı ve elektrolit dengesi).

Diyabetik hastalar

Diyabetik hastalar hipoglisemi atakları riskinden haberdar olmalıdır ve tedavinin başlangıcında evde glukoz takibi daha sık yapılmalıdır. Hipogliseminin özellikle taşikardi, palpasyon ya da terleme gibi uyarıcı belirtileri maskelenebilir.

Psoriyazis

Beta-blokörlerin psoriyazisi kötüleştirdiğine dair bildirimler mevcuttur; bu nedenle, psoriyazisli hastalarda bisoprolol ancak kesin olarak gerekiyorsa kullanılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Herhangi bir ajana karşı aşırı anafilaktik reaksiyon riski olan hastalarda, özellikle iyot içeren

kontrast maddeler kullanılırken (Bkz. Bölüm 4.5) ya da özgün immünoterapi sırasında (desensitizasyon), betablokörler anafilaktik reaksiyonu artırabilir ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavi için kullanılan normal epinefrin dozlarına yanıtızsızlığa yol açabilirler.

Genel anestezi

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

Tirotoksikoz

Betablokörler hipertroidizmin kardiyovasküler bulgularını maskeleyebilir.

Yarışan sporcular

Yarışan sporcular bu ilacın doping testlerinde pozitif sonuç verebilecek bir ajan içerdiğinden haberdar olmalıdır.

Sıkı perhiz

Sıkı perhiz uygulayan hastalarda SOPRANO PLUS dikkatle kullanılmalıdır.

Verapamil, diltiazem ya da bepridil ile kombinasyonu

Bu tip kombinasyonlar, özellikle yaşlılarda ve tedavinin başlangıcında klinik olarak ve EKG ile yakından takibi gerektirir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hidroklorotiyazid

Sıvı ve elektrolit dengesi

SOPRANO PLUS ile uzun süreli tedavi sırasında serum elektrolitlerinin (özellikle potasyum, sodyum, kalsiyum), kreatinin ve ürenin, serum lipidlerinin (kolesterol ve trigliserid), ürik asidin ve kan şekerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Hidroklorotiyazidin uzun süreli, kesintisiz uygulanması sıvı ve elektrolit dengesizliklerine, özellikle hipokalemi ve hiponatremiye ve ayrıca hipomagnezemi, hipokloremi ve hipokalsemiye yol açabilir.

Plazma sodyumu

Plazma sodyumu tedavi öncesi ve tedavi sırasında aralıklı olarak ölçülmelidir. Her türlü diüretik tedavisi hiponatremiye ve bazı olgularda ciddi sonuçlara yol açabilir.

Hiponatremi başlangıçta belirti vermeyebileceğinden periyodik izleme zorunludur ve yaşlı hastalar ile siroz hastaları gibi yüksek riskli gruplarda daha sık yapılmalıdır.

Plazma potasyumu

Hipokalemiye yol açan potasyum kaybı tiyazid diüretikleri ve ilgili ilaçlarla bağlantılı en önemli risktir.

Yaşlılar ve/veya beslenme bozukluğu olanlar ve/veya birden çok ilaç kullanan hastalar ve hipokaleminin dijital glikozidlerin toksisitesini ve kardiyak aritmi riskini artırdığı koroner

arter hastalığı ya da kalp yetmezliği olan hastalar gibi bazı yüksek riskli gruplarda; hipokalemi riskine karşı (< 3,5 mmol/L) tedbirli davranılmalıdır.

Ayrıca, konjenital ya da iyatrojenik uzun QT sendromu hastaları da risk altındadır. Hipokalemi (ve aynı zamanda bradikardi) şiddetli aritmilerin ortaya çıkmasına özellikle de ölümle sonuçlanabilecek “torsades de pointes” tarzı aritmilere yol açabilir.

Yukarıda söz edilen tüm hasta gruplarında tedavinin başlandığı haftadan itibaren plazma potasyum takibi daha sık yapılmalıdır.

Plazma kalsiyumu

Tiyazid grubu diüretikler ve ilişkili ilaçlar idrarla kalsiyum atılımını azaltarak, hafif, geçici hiperkalsemiye yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi teşhis edilmemiş hiperparatroidizm ile bağlantılı olabilir. Paratroid fonksiyon testleri uygulanmadan önce tedaviye ara verilmelidir.

Lityumla kombinasyon

Diüretikten dolayı bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Kan şekeri

Dişabetiklerde, özellikle de hipokalemi varlığında, kan şekeri izlenmelidir.

Ürik asit

Hiperürisemili hastalarda gut atağı riski artabilir. Dozaj ürik asit plazma konsantrasyonuna göre ayarlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonu ve diüretikler

Tiyazid diüretiklerden tam olarak yarar sağlanabilmesi için böbrek fonksiyonlarının normal ya da normale yakın olması gerekir (erişkinlerde serum kreatinini < 25 mg/l ya da 220 µmol/l).

Serum kreatinini Crockroft formülü gibi bir yöntemle yaşa, ağırlığa ve cinsiyete göre uyarlanmalıdır:

$KrKle = (140 - \text{yaş}) \times (\text{ağırlık} / 0.814) \times \text{serum kreatinini}$ (formülde yaş yıl olarak, ağırlık kg olarak ve serum kreatinini µmol/l olarak kullanılmalıdır).

Yukarıdaki formül yaşlı erkekler için kreatin klerensini vermekte olup, yaşlı kadınlar için 0.85 ile çarpılmalıdır.

Tedavi başlangıcında diüretiğe bağlı su ve tuz kaybı glomerüler filtrasyonu azaltarak kan üre nitrojeninde ve serum kreatininde artışa yol açabilir.

Bı geçici böbrek fonksiyon bozukluğu böbrek fonksiyonu normal hastalarda önemli değilse de daha önceden varolan böbrek fonksiyon bozukluğunu ağırlaştırabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar ile kombinasyon

Başka bir antihipertansif ile birlikte kullanılması durumunda en azından tedavinin ilk zamanlarında ilaç dozunun azaltılması gerekmektedir.

Fotosensitivite

Nadir olarak tiyazid diüretiklerle fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu ortaya çıkarsa, tedavinin sonlandırılması önerilir. Eğer tedavinin yeniden başlatılması gerekirse hastanın güneş ya da yapay UVA ışınlarından korunması önerilir.

Yarışan sporcular

Yarışan sporcular bu ilacın doping testlerinde pozitif sonuç verebilecek bir ajan içerdiğinden haberdar olmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bisoprolol ile bağlantılı

Kontrendike olan kombinasyonlar:

Sultoprid

Ventriküler aritmi riskinde özellikle de “torsades de pointes” de artış (Bkz. 4.3).

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Verapamil, diltiazem

Bradikardi riski, kalbin kontraktibilitesi ve atriyo-ventriküler ileti üzerinde negatif etki.

Bu tip kombinasyonlar, özellikle yaşlılarda ve tedavinin başlangıcında klinik olarak ve EKG ile yakından takibi gerektirir (Bkz. 4.4).

Bepidil

Bradikardi riski, kalbin kontraktibilitesi ve anriyoventriküler ileti üzerinde negatif etki.

Ventriküler aritmi özellikle de torsades de pointes de artış.

Bu tip kombinasyonlar, özellikle yaşlılarda ve tedavinin başlangıcında klinik olarak ve EKG ile yakından takibi gerektirir (Bkz. 4.4).

Kullanımda özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Santral etkili antihipertansifler (ör.: klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin)

Santral etkili antihipertansifler ile bisoprololün eş zamanlı kullanımı, santral sempatik tonusda daha fazla düşüşe ve böylece kalp hızı ve kardiyak çıktıda daha fazla azalmaya ve vazodilatasyon/hipotansiyona yol açabilir.

Santral etkili antihipertansiflerin ani kesilmesi, özellikle de beta-blokör kesilmeden önce yapılırsa “rebound hipertansiyon” riskini artırabilir. Bu nedenle santral etkili antihipertansiflerin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır.

Propafenon, sibenzolin, flekainid

Bradikardi riski, kalbin kontraktibilitesi ve aurikulo-ventriküler ileti üzerinde negatif etki.

Eğer mümkünse klinik olarak ve EKG ile yakından takip gereklidir.

Lidokain

Beta-blokör ajanların hepatik kan akımını azaltmasına bağlı olarak lidokain klerensinde azalma sonucu, lidokain plazma düzeylerinde artış ve nörolojik ve kardiyak yan etki olasılığında artış.

Eğer mümkünse klinik ve biyolojik olarak ve EKG ile yakından takip gerekir ve gerekirse lidokain dozu ayarlanmalıdır.

Antidiyabetikler (insülin, sulfonilüreler, glinidler)

Tüm beta-blokör ajanlar hipogliseminin özellikle taşikardi ve palpitasyon gibi uyarıcı

belirtilerini maskeleyebilir. Özellikle tedavinin başlangıcında hasta uyarılmalı ve kan glukozunun kendi kendine izlenmesinin sıklığı artırılmalıdır.

Diğer bradikardi yapıcı ajanlar (antikolinesterazlar, dijital glikozidler, meflokuin)
Bradikardi riskinde artış.
Düzenli olarak klinik takip yapılmalıdır.

Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri (ör.: nifedipin, amlodipin)
Eş zamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir, ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun kötüleşmesi riski göz ardı edilemez.

Topikal beta-blokörler (örneğin glokom tedavisinde kullanılan göz damlaları)
Bisoprololün sistemik etkilerini artırabilirler.

Hidroklorotiyazid ile bağlantılı

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Lityum

Düşük sodyum diyetinde olduğu gibi (lityumun idrarla atılımında azalma sonucu) serum lityum düzeylerinde artış ve aşırı doz belirtileri. Eğer bu kombinasyonun verilmesi kaçınılmaz ise serum lityumunun yakından izlenmesi ve doz ayarlanması gerekmektedir.

Kullanımda özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

NSAİİ (sistemik), anti-inflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit
Dehidrate olmuş hastalarda akut renal yetmezlik (NSAİİ'ler prostaglandinlerin vazodilatatör etkilerinin inhibisyonu sonucu glomerüler kan akımında azalmaya yol açarlar).
Tedavinin başlangıcında hastanın hidrasyonu sağlanmalı ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler

Olasılıkla yararlı olabilecek bu tip bir kombinasyon hipo ya da hiperkalemiyi önlemez; hiperkalemi diyabet ya da böbrek bozukluğunda daha sık görülür.
Kalemi izlenmelidir, eğer mümkünse EKG ile de izlenmelidir. Tedavi yeniden değerlendirilebilir.

Hipokalemik ilaçlar (IV Amfoterisin, sistemik kortikosteroidler, tetrakosaktid, stimülan laksatifler)

Hipokalemi riskinde artış.

Serum potasyumu kontrol edilir ve gerekirse düzeltilir. Bu durum özellikle dijitalis glikozitlerinin tedavisinde eş zamanlı kullanım önemlidir. Nonstimülan laksatifler kullanılır.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ),

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIA)

Önceden sodyum eksikliği olan olgularda (özellikle renal arter stenozlu hastalarda) bir ADEİ inhibitörü ile tedaviye başlanırken kan basıncında ani düşüş ve/veya akut böbrek yetmezliği riski.

Eğer önceden uygulanan diüretik tedavisi sodyum eksikliğine yol açmış ise, ya ADEİ/AIIA tedavisine başlamadan 3 gün önce diüretik kesilmeli ve gerekirse daha sonra yeniden başlatılmalı, ya da ADEİ/AIIA tedavisine düşük dozda başlanıp doz kademeli olarak yükseltilmelidir.

Karbamazepin

Semptomatik hiponatremi riski.

Klinik ve biyolojik takip gerekir. Diğer bir diüretik sınıfına geçilmelidir.

İyot içeren kontrast maddeler

Diüretiğe bağlı dehidratasyon durumunda, özellikle iyotlu ürünün yüksek dozlarında, akut böbrek yetmezliği riski vardır.

Uygulama öncesi hastaların hidrasyonu sağlanmalıdır.

Resinler

Hidroklorotiyazidin emilimini azaltırlar.

Resinler ile SOPRANO PLUS alımı arasında en az iki saat ara bırakılmalıdır.

Ürik asit düşürücü ilaçlar

Eş zamanlı hidroklorotiyazid uygulaması etkilerini zayıflatabilir.

Kalsiyum tuzları

Kalsiyumun idrarla atılımının azalması sonucu hiperkalsemi riski.

Siklosporin

Siklosporin düzeyleri değişmeden kreatininemi riskinde artış, sodyum eksikliği olmadığı durumlarda da olabilir.

Hem bisoprolol hem de hidroklorotiyazid ile bağlantılı

Kullanımda özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Torsades de pointes'e yol açan antiaritmik ilaçlar (Sınıf 1A ajanlar; kinidin, hidrokinidin, disopiramid ve sınıf III ajanlar; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

Ventriküler aritmi ve özellikle torsades de pointes riskinde artış; bradikardi ve/veya hipokalemi riski artırır.

Klinik ve EKG ile takip gerekir.

Torsades de pointes'e yol açan antiaritmik dışı ilaçlar (astemizol, bepridil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, halofantrin, lumafantrin, methadon, moksifloksasin, pentamidin, sotalol, IV spiramisin, sparfloksasin, terfenadin, vikamin; pimozid, haloperidol, benzamid gibi antipsikotikler)

Ventriküler aritmi ve özellikle torsades de pointes riskinde artış; bradikardi ve/veya hipokalemi riski artırır.

Klinik ve EKG ile takip gerekir.

Dijital glikozidler

Hidroklorotiyazidten dolayı hipokalemi riski vardır ve bu kardiyak glikozidlerinin toksik etkilerini artırabilir. Bisoprololden dolayı bradikardi ve AV iletide negatif etki riski vardır.

Düzenli olarak klinik takip gerçekleştirilmelidir. Plazma potasyumu takibi ve gerekirse EKG takibi yapılmalıdır.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar:

Diğer antihipertansifler, trisiklikler, fenotiyazin, baklofen, amifostin
Kan basıncını düşüren bu ilaçlar ile eşzamanlı kullanımı hipotansiyon riskini artırabilir.

NSAİİ

Vazodilatatör prostaglandinlerin inhibisyonu sonucu antihipertansif etkinin azalması (pirazol türevleri ayrıca sodyum tutulmasına da yol açarlar)

Kortikosteroidler, tetrakosaktid

Sodyum tutulumu sonucu antihipertansif etkide azalma

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürün tiyazid grubu diüretik içerir. Bu nedenle gebelik döneminde kullanımı önerilmez.

Bisoprolol

Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki gözlenmemiştir.

Bazı betablokörler ile yapılmış iyi-kontrollü prospektif çalışmaların sonuçları yeni doğanlardan doğum kusurları göstermemiştir. Beta-blokörlerle tedavi edilen annelerden doğan yeni doğanlarda betablokör etki doğumdan sonraki bir kaç günde devam etmekte ve bradikardi, solunum güçlüğü ya da hipoglisemiye yol açabilmektedir. Olguların çoğunda bu etki klinik öneme sahip değildir. Ancak, yoğun bakım gerektiren kalp yetmezliği gelişebilir (akut pulmoner ödem riski nedeni ile plazma hacmi genişleticiler kullanılmamalıdır).

Hidroklorotiyazid

Diüretikler fetoplasental iskemiye ve eşlik eden fetal hipertrofi riskine yol açabilir. Seyrek olarak ağır yenidoğan trombositopenisi bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Bisoprololün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bisoprololün emzirilen çocukta hipoglisemi ve bradikardiye yol açma riski bilinmemektedir.

Tiyazid grubu diüretikler insan sütü ile atılmaktadır. Tiyazid grubu diüretikler; süt üretiminin azalmasına hatta tamamen baskılanmasına, istenmeyen biyolojik etkilere (hipokalemi), sulfonamid özelliklerine bağlı olarak hemoliz (G6PD kusuru) ve aşırı duyarlılığa yol açabilir. Bu nedenle, SOPRANO PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her hastanın SOPRANO PLUS tedavisine yanıtına bağlı olarak araç ve makine kullanımı etkilenebilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcından ve alkolle birlikte kullanımında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumla ilgili hastalara uyarıda bulunulmalıdır.

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah kaybı, hiperglisemi, hiperürisemi, sıvı ve elektrolit denge bozuklukları (özellikle hipokalemi ve hiponatremi, ayrıca, hipomagnezemi, hipokloremi, hiperkalsemi)

Çok seyrek: Metabolik alkaloz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozuklukları

Seyrek: Kabuslar, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı*, sersemlik*

Göz hastalıkları

Seyrek: Göz yaşı akımı azalması (kontakt lens kullanan hastalarda dikkat edilmelidir), görme bozukluğu

Çok seyrek: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, AV-ileti bozuklukları, varolan kalp yetmezliğinin ağırlaşması

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ekstremitelerde soğukluk ve hissizlik

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bronşiyal astım ya da obstrüktif havayolu hastalığı öyküsü olan hastalarda bronkospazm

Seyrek: Alerjik rinit

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Abdominal şikayetler

Çok seyrek: Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, kızarıklık, döküntü, fotodermatit, purpura, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermik nekroliz (Lyell sendromu), alopesi, kutanöz lupus eritomatozus. Beta blokörler psöriyazisi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir veya psöriyazis-benzeri döküntülere sebep olabilirler.

Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü, kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk*

Yaygın olmayan: Asteni

Çok seyrek: Göğüs ağrısı

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: Amilaz düzeylerinde artış, serum kreatinin ve üre düzeylerinde geçici artış, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde artış, glukozüri

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde (SGOT, SGPT) artış

*Bu belirtiler özellikle tedavi başlangıcında görülür. Genellikle hafiftir ve çoğu 1-2 haftada 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 yetmezliği ve hipoglisemidir. Tek doz bisoprolol karşı duyarlılıkta kişiler arası büyük farklılık vardır ve kalp yetmezliği hastaları olasılıkla özellikle duyarlıdır.

Akut ya da kronik hidroklorotiyazid doz aşımında klinik tablo sıvı ve elektrolit kaybının miktarı ile karakterizedir. En sık görülen bulgular sersemlik, bulantı, uyku hali, hipovolemi, hipotansiyon ve hipokalemidir.

Tedavi

Genel olarak eğer doz aşımı görülürse bisoprolol tedavisinin sonlandırılması ve destekleyici

ve semptomatik tedavinin uygulanması önerilir.

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 (pace maker) uygulanması gerekebilir.

Hipotansiyon: İntravenöz sıvı ve vazopresörler uygulanır.

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

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

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

Hipoglisemi: İntravenöz glukoz uygulanır.

Sınırlı veriler bisoprololün zor diyaliz edilmesinin güç olduğunu göstermektedir. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile ne oranda uzaklaştırılabileceği saptanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenoseptör bloke edici bir ajan (beta1-seçici) ile (bisoprolol) tiyazid diüretiği (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.

ATC kodu: C07BB07

Klinik çalışmalarda bu iki ilacın antihipertansif etkilerinin aditif olduğu ve hafif ve orta şiddette esansiyel hipertansiyon tedavisinde en düşük dozun (2,5 mg/6,25 mg) etkin olduğu gösterilmiştir.

Hipokalemi (hidroklorotiyazid) ve bradikardi, asteni ve baş ağrısı (bisoprolol) gibi farmakodinamik etkiler dozla ilişkilidir. Her iki ilacın tek doz tedavisinde uygulanan dozların dörtte biri/yarısı dozunda kombine ederek (2,5 mg/6,25 mg) bu etkilerin azaltılması amaçlanmıştır.

Bisoprolol güçlü ve yüksek derecede beta1-seçici adrenoseptör bir blokördür ve intrinsik sempatomimetik aktiviteden ve belirgin membran stabilize edici etkiden yoksundur.

Diğer beta1-reseptör antagonistlerinde olduğu gibi bisoprololün hipertansiyondaki etki mekanizması iyi anlaşılamamıştır, ancak serum renin düzeyini önemli oranda düşürdüğü ve kalp atım sayısını da azalttığı gösterilmiştir.

Hidroklorotiyazid, antihipertansif etkinliği olan bir tiyazid diüretiğidir. Diüretik etkisi sodyumun böbrek tübüllerinden kana aktif transportunun inhibisyonu ile sodyumun reabsorpsiyonunun etkilemesine dayanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Bisoprolol

Emilim:

Tmaks 1 ila 4 saat arasında değişir. Biyoyararlanımı yüksektir (%88). Hepatik ilk geçiş etkisi çok düşüktür ve emilimi yiyeceklerden etkilenmez.

Dağılım:

Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır ve dağılım hacmi yüksektir (yaklaşık 3 L/kg).

Biyotransformasyon:

Bisoprolol dozunun %40'ı karaciğerde metabolize olur. Bisoprololün aktif metaboliti yoktur.

Eliminasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 11 saattir.

Renal klerens ve hepatik klerens birbirine yakındır ve dozun yaklaşık yarısı değişmemiş ilaç ve metabolitler halinde idrarla atılır. Total klerens yaklaşık 15 L/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

5-40 mg dozlarında lineer kinetik gösterir.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı bireyler arasında büyük değişiklik gösterir ve %60-80 arasında değişir. Tmaks 1,5-5 saat arasında değişir (ortalama \approx 4 saat).

Dağılım:

Plazma proteinlerine %40 oranında bağlanır. Plasentadan geçer ve anne sütü ile atılır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Tamamıan yakını glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile değişmemiş olarak atılır. Hidroklorotiyazidin terminal yarı ömrü 8 saattir.

Hidroklorotiyazidin renal klerensi, böbrek/kalp yetmezliği olan hastalarda azalmıştır ve eliminasyon yarı-ömrü uzamıştır. Aynı durum ileri yaştaki hastalar için de geçerlidir. Cmaks değerinde de yükselme görülür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ortalama EAA artışı lineer olup kullanılan dozla orantılıdır.

Tekrarlanan doz kullanımında hidroklorotiyazid kinetiği değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Hidroklorotiyazidin renal klerensi, ileri yaştaki hastalarda azalmıştır ve eliminasyon yarı-ömrü uzamıştır. Cmaks değerinde de yükselme görülür.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Kalp / Böbrek yetmezliği:

Hidroklorotiyazidin renal klerensi, böbrek/kalp yetmezliği olan hastalarda azalmıştır ve eliminasyon yarı-ömrü uzamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bisoprolol ya da hidroklorotiyazid standart prelinik toksisite testlerinde (uzun süreli toksisite, mutajenite, genotoksisite, karsinojenite testleri) insanlara zararlı bulunmamıştır. Diğer beta-blokörler gibi bisoprolol de hayvan deneylerinde yüksek dozlarda uygulandığında anne (gıda alımında azalma ve kilo alımında azalma) ve embriyo/fetus için (düşük doğum ağırlığı, emzirme döneminin sonuna dek fizik gelişimde retardasyon) toksik etkiler göstermiştir. Ancak, bisoprolol de hidroklorotiyazid gibi teratojenik değildir. İkisi kombine uygulandığında toksisitede artış gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silika anhidr
Magnezyum stearat
Krospovidon
Kalsiyum hidrojen fosfat anhidr
Hidroksipropil metil selüloz
Polietilen glikol 4000
Titanyum dioksit
Laktoz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

Ürün ile ilgili geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 50 film tabletlik PVC/Aclar®-Alu blister ambalajlarda, kutuda.

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

Özel bir gereksinim 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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.
No:15A 34750 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

212/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-