

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARDORİTM PLUS 5 mg/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablette;

Etkin maddeler:

Bisoprolol fumarat	5 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe-kırmızı renkli, yuvarlak, bombeli, tek çentikli film kaplı tabletler

Tabletler birbirine eşit iki yarıya bölünebilir niteliktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen KARDORİTM 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.

KARDORİTM 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.

KARDORİTM PLUS kahvaltıdan önce, kahvaltı ile beraber ya da kahvaltıdan sonra

alınmalıdır. Film kaplı 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:

Bisoprolol/hidroklorotiyazid'in çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

KARDORİTM PLUS, bisoprolol, hidroklorotiyazid, diğer tiyazidler, 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 atrio-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 $\leq$ 30 ml/dak),
- İleri derecede karaciğer yetmezliği,
- Refrakter hipokalemi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Bisoprolol

Anjinalı 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

Akut Solunum Toksisitesi

Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, KARDORİTM PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

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

KARDORİTM 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, KARDORİTM 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 özgül immünoterapi sırasında (desensitizasyon) beta-blokörler anafilaktik reaksiyonu artırabilir ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavi için kullanılan normal epinefrin dozlarına yanıtsızlığa yol açabilirler.

Genel anestezi

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. Bradikardi, 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 anesteziden yaklaşık 48 saat önce tamamlanmalıdır.

Tirotoksikoz

Beta-blokörler 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 KARDORİTM 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

KARDORİTM 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.

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

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 başladığı 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.

Bu geçici böbrek fonksiyon bozukluğu böbrek fonksiyonu normal hastalarda önemli değilse de daha önceden var olan 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.

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 atriyo-ventriküler 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 palpasyon 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 prostagladinlerin 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.

Hipokalemi 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 ADE 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 KARDORİTM 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; pimoizid, haloperidol, benamid 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

Hidroklorotiyazidden 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

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

Kortikosteroidler, tetrakosaktid
Sodyum tutulumu sonucu antihipertansif etkide azalma

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır.

Gebelik dönemi

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

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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

Bisoprolol

Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki gözlenmemiştir.

Bazı beta-blokörler ile yapılmış iyi-kontrollü prospektif çalışmaların sonuçları yeni doğanlardan doğum kusurları göstermemiştir. Beta-blokörlerle tedavi edilen annelerden doğan yeni doğanlarda beta-blokör 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), sülfonamid özelliklerine bağlı olarak hemoliz (G6PD kusuru) ve aşırı duyarlılığa yol açabilir. Bu nedenle, KARDORİTM PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her hastanın KARDORİTM 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, hipokloremini, 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: Gözyaşı 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, var olan 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,

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

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 eritematozus. 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

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

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.

Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

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 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 blokörüdür ve intrinsik semptomimetik 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 tiazid diüretiklidir. Diüretik etkisi sodyumun böbrek tübüllerinden kana aktif transportunun inhibisyonu ile sodyumun reabsorpsiyonunun etkilemesine dayanmaktadır.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~ 25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~ 100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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:

Tamamına 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

Geriatrik:

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 güvenlik 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 PH102
Dibazik kalsiyum fosfat anhidrat
Sodyum nişasta glikolat
Povidon K30
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Film kaplama materyali:
(Sheffcoat red 1509R62): Hidroksipropil metil selüloz, Titanyum dioksit, Kırmızı demir oksit,
Polietilen glikol 400, Dimetikon 350

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 saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren, şeffaf PVC/PE/PVDC-Al blister ambalajlarda.

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

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2015/105

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ