Bezo Film Coated Tablets

Composition:
Each Bezo Film Coated Tablet contains: Bisoprolol Fumarate 2.5, 5, or 10 mg.

Mechanism of Action:
Bisoprolol is a β1-selective (cardioselective) adrenoceptor-blocking agent. At higher doses (≥ 20 mg) Bisoprolol also inhibits β2-adrenoreceptors located in bronchial and vascular musculature. To retain relative selectivity, it is important to use the lowest effective dose possible.

Pharmacokinetics:
Bisoprolol is well absorbed after oral administration. Its absorption is not affected by food intake. The absolute bioavailability after a 10 mg dose of Bisoprolol is approximately 80%. The rate of metabolism of Bisoprolol after first hepatic passage is approximately 20%. The binding to serum proteins is approximately 30%. Plasma concentrations reach peak within 2-4 hours of ingestion of a dose of 2.5-20 mg. The elimination half-life is approximately 9-12 hours. Bisoprolol is eliminated equally via the renal and non-renal pathways, with approximately 50% of the administered dose being excreted unchanged in the urine and the remainder in the form of inactive metabolites. Less than 2% of the administered dose is excreted in the feces.

Indications:
Bezo tablets are indicated for the treatment of:
- Hypertension and stable chronic angina.
- Stable chronic heart failure accompanied by decreased left ventricular systolic function, in combination with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics, and optional cardiac glycosides.

Contraindications:
Bezo is contraindicated patients with:
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Acute heart failure or during episodes of heart failure decompensation requiring IV inotropic therapy.
- Cardiogenic shock.
- Second- or third-degree AV block (without a pacemaker).
- Sick sinus syndrome, sinoatrial block, symptomatic bradycardia and hypotension.
- Severe bronchial asthma or severe chronic obstructive pulmonary disease.
- Severe forms of peripheral arterial occlusive disease or severe forms of Raynaud's syndrome.
- Untreated phaeochromocytoma, and metabolic acidosis.

Warnings & Precautions:
- The treatment of stable chronic heart failure with Bezo has to be initiated with a special titration phase.
- In the chronic heart failure, the initiation and cessation of treatment with Bezo necessitates regular monitoring.
- The symptoms of thyrotoxicosis may be masked under treatment with Bezo.
- In patients with phaeochromocytoma bisoprolol must not be administered until after alpha-receptor blockade.
- Bezo should be used with caution in cases of: bronchospasm, diabetes mellitus with large fluctuations in blood glucose values, strict fasting, ongoing desensitisation therapy (behavioral therapy), first degree AV block, peripheral arterial occlusive disease, general anaesthesia, psoriasis, hypertension or angina pectoris and accompanying heart failure, and Prinzmetal's angina.

Pregnancy & Lactation:
Pregnancy: Pregnancy category C. Bezo should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Lactation: Caution should be exercised when Bezo is administered to nursing women.

Drug Interactions:
- Bezo plasma concentrations are expected to increase during concurrent administration of CYP3A4 inhibitors and decrease during concurrent administration of CYP3A4 inducers.
- Bezo may increase the plasma concentrations of other drugs metabolised by CYP3A4 and possibly those metabolised by CYP2D6.
- Bezo should not be combined with other beta-blocking agents.
- Patients receiving catecholamine-depleting drugs should be closely monitored.
- Mefloquine: Combination with Bezo increases the risk of bradycardia.
- Monoamine oxidase inhibitors (except MAO-B inhibitors): Enhanced hypotensive effect of the beta-blocking agents but also risk for hypertensive crisis.
- Concomitant use with parasympathomimetic drugs may increase atrio-ventricular conduction time and the risk of bradycardia.
- Concomitant use with dihydropyridine (e.g., felodipine and amlodipine) may increase the risk of hypotension, and an increase in the risk of a further deterioration of the ventricular pump function in patients with heart failure cannot be excluded.
- Concomitant use with verapamil and diltiazem negative effect on contractility and atrio-ventricular conduction.
- Class-III antiarrhythmic drugs (e.g. amiodarone) effect on atrio-ventricular conduction time may be potentiated.

Side Effects:
Common side effects: headache, fatigue, exhaustion, urinary tract infection, rhinitis or sinusitis, diarrhea or constipation, dizziness, joint pain, cough, insomnia (trouble sleeping), sleep disturbances, nightmares, nausea (feeling like vomiting), sore throat, coldness or numbness in the hands or feet.

Driving & Using Machines:
Bezo may cause dizziness or fatigue and, therefore, may adversely affect the patient's ability to drive or use machinery.

Dosage & Administration:
Bezo tablets should be taken in the morning and can be taken with food.
-Treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris:
Adults: The dosage should be individually adjusted.
It is recommended to start with 5 mg per day. The usual dose is 10 mg once daily with a maximum recommended dose of 20 mg per day.
*Renal impairment: In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 20 ml/min) the dose should not exceed 10 mg once daily. This dosage may be given in two divided doses.
In elderly patients, it is recommended to start with the lowest possible dose.
-Treatment of stable chronic heart failure:
Adults: Standard treatment of CHF consists of an ACE inhibitor, a beta-blocking agent, diuretics, and when appropriate cardiac glycosides. Patients should be stable (without acute failure) when Bezo treatment is initiated.
Transient worsening of heart failure, hypotension, or bradycardia may occur during the titration period and thereafter.
*Titration phase: The treatment of stable chronic heart failure with Bezo requires a titration phase.
The treatment with Bezo is to be started with a gradual up titration according to the following steps:
1.25 mg once daily for 1 week, if well tolerated increase to 2.5 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to 3.75 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to 5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to 7.5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to 10 mg once daily for the maintenance therapy.
The maximum recommended dose is 10 mg once daily. If the maximum recommended dose is not well tolerated, gradual dose reduction may be considered.

Overdose:
Symptoms:
The most common signs expected with overdose of a beta-blocker are bradycardia, hypotension, bronchospasm, acute cardiac insufficiency and hypoglycaemia. There is a wide inter-individual variation in sensitivity to one single high dose of Bezo, and patients with heart failure are likely to have increased sensitivity.
Treatment:
In general, if overdose occurs, discontinuation of Bezo treatment and supportive and symptomatic treatment is recommended.
The following general measures should be considered when clinically warranted.
- Bradycardia: Administer intravenous atropine. If the response is inadequate, isoprenaline or another agent with positive chronotropic properties may be given cautiously. Under some circumstances, transvenous pacemaker insertion may be necessary.
- Hypotension: Intravenous fluids and vasopressors should be administered. Intravenous glucagon may be useful.
- AV block (second or third degree): Patients should be carefully monitored and treated with isoprenaline infusion or temporary pacing.
- Acute worsening of heart failure: Administer I.V diuretics, inotropic agents, vasodilating agents.
- Bronchospasm: Administer bronchodilator therapy such as isoprenaline, beta 2-sympathomimetic drugs and/or aminophylline.
- Hypoglycaemia: Administer I.V glucose.
Limited data suggest that Bezo is hardly dialysable.

Storage:
Store at a temperature below 25°C.
Keep out of reach of children.

Packaging:
Each Bezo (2.5-5-10) carton box contains 20 or 30 film coated tablets in two or three blister strips.

p01326 / R03

Reva Pharma for Pharmaceutical Industries - Idlib - Syria

بيزو

مضغوطات ملبسة بالفيلم

ريفا فارما

التّركيب:
كلّ مضغوطة بيزو ملبّسة بالفيلم تحتوي على: بيزوبرولول فومارات ٢,٥، ٥، ١٠ ملغ.
آليّة التّأثير:
بيزوبرولول هو حاصر انتقائي لمستقبلات β1 (انتقائي للقلب). عند تناوله بجرعات أعلى (≤ ٢٠ ملغ)، يثبط بيزوبرولول أيضاً مستقبلات β2 الأدرينالية الموجودة في القصبات الهوائية والأوعية الدموية. للحفاظ على الانتقائية النسبية، من المهم استخدام أقل جرعة فعالّة ممكنة.
الحرائك الدّوائيّة:
يتم امتصاص بيزوبرولول بشكل جيد بعد تناوله عن طريق الفم. لا يتأثر امتصاصه بتناول الطعام. يبلغ التوافر الحيوي المطلق بعد جرعة ١٠ ملغ من بيزو حوالي ٨٠٪. يبلغ معدل استقلاب بيزوبرولول بعد المرور الكبدي الأول حوالي ٢٠٪. ويبلغ الارتباط ببروتينات المصل حوالي ٣٠٪. تصل التراكيز البلازمية إلى ذروتها خلال ٢-٤ ساعات من تناول جرعة ٢,٥-٢٠ ملغ. إن عمر الإطراح النصفي حوالي ٩-١٢ ساعة. يتم إطراح بيزوبرولول بشكل متساوٍ بالطريق الكلوي وغير الطريق الكلوي، حيث يتم إطراح حوالي ٥٠٪ من الجرعة المتناولة دون تغيير في البول والباقي على شكل مستقلبات غير نشطة. يتم إطراح أقل من ٢٪ من الجرعة المتناولة في البراز.
الاستطبابات:
تستطبّ مضغوطات بيزو لعلاج:
- ارتفاع ضغط الدّم والذّبحة الصّدريّة المزمنة المستقرّة.
- قصور القلب المزمن المستقرّ المترافق بتراجع وظيفة البطين الأيسر الانقباضيّة وذلك بالمشاركة مع مثبّطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) والمدرّات البوليّة والغلوكوزيدات القلبيّة بشكل اختياريّ.
مضادّات الاستطباب:
بيزو مضادّ استطباب في المرضى الّذين يعانون من:
- فرط الحساسيّة تجاه المادّة الفعّالة أو تجاه أيّ من السّواغات.
- قصور القلب الحادّ أو أثناء نوبات قصور القلب الّتي تتطلّب علاجاً محفّزاً للتّقلّص عن طريق الوريد.
- الصّدمة القلبيّة.
- الإحصار الأذينيّ البطينيّ من الدّرجة الثّانية أو الثّالثة (بدون استعمال جهاز تنظيم ضربات القلب).
- متلازمة العقدة الجيبيّة المريضة، وحصار الجيب الأذينيّ، وبطء القلب المصحوب بأعراض، وانخفاض ضغط الدّم.
- الرّبو القصبيّ الشّديد أو مرض الانسداد الرّئويّ المزمن الشّديد.
- الحالات الحادّة من مرض انسداد الشّرايين المحيطيّة أو الحالات الحادّة من متلازمة رينود.
- ورم الفوّاتم غير المعالج، والحمّاض الاستقلابيّ.
التّحذيرات والاحتياطات:
- علاج قصور القلب المزمن المستقرّ باستخدام بيزو يجب أن يبدأ بمرحلة معايرة خاصّة.
- في حالة قصور القلب المزمن، فإنّ بدء وإيقاف العلاج بـ بيزو يتطلّب مراقبة منتظمة.
- قد تؤدّي المعالجة بـ بيزو إلى إخفاء أعراض الانسمام الدّرقيّ.
- في المرضى الّذين يعانون من ورم الفوّاتم لا ينبغي إعطاء البيزوبرولول إلّا بعد المعالجة بحاصرات مستقبلات ألفا.
- يجب استخدام بيزو بحذر في حالات: التّشنّج القصبيّ، داء السّكّريّ المترافق بتقلّبات كبيرة في قيم غلوكوز الدّم، الصّيام الصّارم، المعالجة المستمرّة لإزالة التّحسّس (علاج سلوكيّ)، الحصار الأذينيّ البطينيّ من الدّرجة الأولى، داء انسداد الشّرايين المحيطيّة، التّخدير العامّ، الصّدفيّة، ارتفاع ضغط الدّم أو الذّبحة الصّدريّة وفشل القلب المرافق، وذبحة بريزميتال.
الحمل والإرضاع:
<u>الحمل:</u> التّصنيف الحمليّ C. يجب استخدام بيزو أثناء الحمل فقط إذا كانت الفائدة المرجوّة تبرّر المخاطر المحتملة على الجنين.
<u>الإرضاع:</u> يجب توخّي الحذر عند إعطاء بيزو للنّساء المرضعات.
التّداخلات الدّوائيّة:
- من المتوقّع حدوث زيادة تراكيز بيزو في البلازما أثناء الإعطاء المتزامن مع مثبّطات CYP3A4 وتنخفض هذه التّراكيز أثناء الإعطاء المتزامن مع محفزّات CYP3A4.
- قد يزيد بيزو من تراكيز البلازما للأدوية الأخرى الّتي يتمّ استقلابها بواسطة CYP3A4 وربّما تلك الّتي يتمّ استقلابها بواسطة CYP2D6.
- لا يجوز الجمع بين بيزو مع حاصرات بيتا الأخرى.
- يجب مراقبة المرضى الّذين يتلقّون أدوية تسبّب استنفاذ الكاتيكولامينات عن كثب.
- الميفلوكين: تؤدّي المشاركة مع بيزو إلى زيادة خطر بطء القلب.
- مثبّطات إنزيمات مونو أمينو أوكسيداز (باستثناء مثبطات MAO-B): يمكن حدوث تعزيز في التّأثير الخافض لضغط الدّم لحاصرات بيتا، ولكن من الممكن أيضاً حدوث أزمة ارتفاع ضغط الدّم.
- الاستخدام المتزامن مع الأدوية المقلّدة لنظير الودّي قد يزيد من زمن التّوصيل الأذينيّ البطينيّ وخطر بطء القلب.
- الاستخدام المتزامن مع ديهيدروبيريديين (مثل الفلوديبين والأملوديبين) قد يزيد من خطر حدوث انخفاض ضغط الدّم، ولا يمكن استبعاد زيادة خطر حدوث مزيد من التّدهور في وظيفة البطين لدى المرضى الّذين يعانون من قصور القلب.
- الاستخدام المتزامن مع الفيراباميل والديلتيازيم يمكن أن يسبّب تأثيراً سلبيّاً على الانقباض والتّوصيل الأذينيّ البطينيّ.
- الأدوية المضادّة لاضطراب النّظم من الدّرجة الثّالثة (مثل الأميودارون) قد تزيد التّأثير على زمن التّوصيل الأذينيّ البطينيّ.
التّأثيرات الجانبيّة:
التّأثيرات الجانبيّة الشّائعة: الصّداع، التّعب، الإرهاق، التهاب المسالك البوليّة، التهاب الأنف أو التهاب الجيوب الأنفيّة، الإسهال أو الإمساك، الدّوخة، آلام المفاصل، السّعال، الأرق (صعوبة في النّوم)، اضطرابات النّوم، الكوابيس، الغثيان (الشّعور بالرّغبة في القيء)، التهاب الحلق، برودة أو تنميل في اليدين أو القدمين.
القيادة واستخدام الآلات:
قد يسبّب بيزو الدّوخة أو التّعب، وبالتّالي قد يؤثّر سلباً على قدرة المريض على القيادة أو استخدام الآلات.
الجرعة والاستعمال:
ينبغي تناول أقراص بيزو في الصّباح، كما يمكن تناولها مع الطّعام.
- علاج ارتفاع ضغط الدّم والذّبحة الصّدريّة المستقرّة المزمنة:
<u>البالغون:</u> يجب ضبط الجرعة على أساس فرديّ.
يوصى بالبدء بجرعة ٥ ملغ يوميّاً. الجرعة المعتادة هي ١٠ ملغ مرّة واحدة يوميّاً، الجرعة القصوى الموصى بها ٢٠ ملغ يوميّاً.
* القصور الكلويّ: لدى المرضى الّذين يعانون من القصور الكلويّ الحادّ (تصفية الكرياتينين أقل من ٢٠ مل / دقيقة) يجب ألّا تتجاوز الجرعة ١٠ ملغ مرّة واحدة يوميّاً.
يمكن إعطاء هذه الجرعة على جرعتين مقسّمتين.
لدى المرضى كبار السّن يوصى بالبدء بأقلّ جرعة ممكنة.
- علاج قصور القلب المزمن المستقرّ:
<u>البالغون:</u> يتكوّن العلاج القياسيّ لفشل القلب الاحتقاني من مثبّطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين، حاصرات بيتا، مدرّات البول، وعند الحاجة الغليكوزيدات القلبيّة. يجب أن تكون حالة المرضى مستقرّة (بدون وجود فشل حادّ) عند بدء العلاج بـ بيزو.
قد يحدث تفاقم عابر لقصور القلب أو انخفاض ضغط الدّم أو بطء القلب أثناء فترة المعايرة وبعدها.
* مرحلة المعايرة: علاج قصور القلب المزمن المستقرّ باستخدام بيزو يتطلّب مرحلة المعايرة.
يجب أن يبدأ العلاج بـ بيزو بمعايرة تدريجيّة حسب الخطوات التّالية:
١,٢٥ ملغ مرّة واحدة يوميّاً لمدّة أسبوع واحد، إذا تمّ التّحمّل جيّداً، فيتمّ زيادة الجرعة إلى ٢,٥ ملغ مرّة واحدة يوميّاً لمدة أسبوع آخر، فإذا تمّ التّحمّل جيّداً، تتمّ الزّيادة إلى ٣,٧٥ ملغ مرّة واحدة يومياً لمدّة أسبوع آخر، إذا تمّ التّحمّل جيّداً، تتمّ الزّيادة إلى ٥ ملغ مرّة واحدة يوميّاً لمدّة ٤ أسابيع، إذا تمّ التّحمّل جيّداً، تتمّ زيادة الجرعة إلى ٧,٥ ملغ مرّة واحدة يومياً لمدة ٤ أسابيع التّالية، إذا تمّ التّحمّل جيّداً، تتمّ زيادة الجرعة إلى ١٠ ملغ مرّة واحدة يومياً كجرعة صيانة.
الجرعة القصوى الموصى بها هي ١٠ ملغ مرّة واحدة يوميّاً. إذا لم يتمّ تحمّل الجرعة القصوى الموصى بها بشكل جيّد، يمكن النّظر في تخفيض الجرعة بشكل تدريجيّ.
فرط الجرعة:
<u>الأعراض:</u>
العلامات الأكثر شيوعاً المتوقّعة عند تناول جرعة زائدة من حاصرات بيتا هي بطء القلب، انخفاض ضغط الدم، تشنّج قصبيّ، قصور القلب الحادّ وانخفاض سكّر الدّم. هناك تباين واسع بين الأفراد في الحساسيّة لجرعة واحدة مرتفعة من بيزو، ومن المحتمل أن يكون المرضى الّذين يعانون من قصور القلب لديهم حساسيّة عالية.
<u>العلاج:</u>
بشكل عامّ، في حالة تناول جرعة زائدة، يوصى بإيقاف المعالجة بـ بيزو وتطبيق المعالجة الدّاعمة والعَرَضيّة. ينبغي النّظر في التّدابير العامّة التّالية عندما يكون ذلك مبرّراً سريريّاً:
- بطء القلب: إعطاء الأتروبين عن طريق الوريد. إذا كانت الاستجابة غير كافية، فيمكن إعطاء الإيزوبرينالين أو أيّ عامل آخر ذو تأثيرات إيجابيّة على ميقاتيّة القلب بحذر. في بعض الحالات، قد يكون من الضّروريّ إدخال جهاز تنظيم ضربات القلب عبر الوريد.
- انخفاض ضغط الدّم: يجب إعطاء السّوائل الوريديّة والمقبّضات الوعائيّة. قد يكون من المفيد إعطاء الغلوكاكون الوريديّ.
- حصار AV (الدّرجة الثّانية أو الثّالثة): يجب مراقبة المرضى بعناية ومعالجتهم بتطبيق تسريب الأيزوبرينالين أو تطبيق جهاز تنظيم ضربات القلب المؤقّت.
- التّقاقم الحادّ لقصور القلب: إعطاء مدرّات البول عن طريق الوريد، ومنشّطات تقلّص العضلة القلبيّة، والموسّعات الوعائيّة.
- التّشنّج القصبيّ: المعالجة بالموسّعات القصبيّة مثل الأيزوبرينالين ومنشطات بيتا ٢ الودّية و/أو الأمينوفيللين.
- انخفاض سكّر الدّم: إعطاء الغلوكوز الوريديّ.
تشير البيانات المحدودة المتاحة إلى أنّ بيزو قد لا يكون قابلاً للإزالة بالغسيل الكلويّ.
الحفظ:
يحفظ في درجة حرارة أقلّ من ٢٥ °م.
يحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.
التّعبئة:
كل عبوة كرتونية بيزو (٢,٥-٥-١٠) تحتوي على ٢٠ أو ٣٠ مضغوطة ملبسة بالفيلم ضمن شريطين أو ثلاث شرائط بليستر.

الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستعماله خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر
اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي
الذي صرفها لك - فالطبيب والصيدلي هما الخبيران في الدواء وبوفعه وضرره.
لاتكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
لاتترك الأدوية بمتناول أيدي الأطفال.
مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيادلة العرب.

p01326 / R03

ريفا فارما للصناعات الدوائية. إدلب - سوريا