

MẪU NHÃN THUỐC

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24/...g.../2012

1. Nhãn trực tiếp trên đơn vị đóng gói nhỏ nhất: Vi

Mặt trước



Số lô SX - Hạn dùng

Mặt sau



2. Nhãn trung gian: Đính kèm

3. Hướng dẫn sử dụng thuốc: Đính kèm

Ngày 04/04/2012

CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO



KIM JONG SUNG / Tổng giám đốc





3 Blis. x 10 Tabs

GMP-WHO

Rx Sold only by prescription

BIPRO

Bisoprolol Fumarate 5mg

BIPRO

 **SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.**
www.spd.com.vn

COMPOSITION : Each tablet contains:
Active ingredient: Bisoprolol fumarate.....5mg.
Excipients: Hydroxypropyl cellulose (L),
Microcrystalline cellulose PH 101.....q.s 1 tablet.
INDICATIONS - USAGE - CONTRAINDICATIONS:
See Insert.
STORAGE : In a tight container, at dry place,
temperature below 30°C .
SPECIFICATION : USP 30

SOLD ONLY BY PRESCRIPTION
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE

Manufactured by :
SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO. LTD.
Bien Hoa Industrial Zone No.2, Dong Nai, Vietnam

SĐK Reg. No. :
Số SX Lot No. :
NSX Mfd. :
HD Exp. Date:

Handwritten signature

3 Vĩ X 10 Viên nén bao phim

GMP-WHO

Rx Thuốc bán theo đơn

BIPRO

Bisoprolol Fumarat 5mg

BIPRO

 **CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO**
www.spd.com.vn

THÀNH PHẦN : Mỗi viên nén bao phim chứa:
Hoạt chất: Bisoprolol fumarat.....5mg.
Tá dược: Hydroxypropyl cellulose (L), Cellulose vi tinh
thể PH 101.....vừa đủ 1 viên.
CHỈ ĐỊNH - CÁCH DÙNG - CHỐNG CHỈ ĐỊNH :
Xem tờ hướng dẫn sử dụng.
BẢO QUẢN : Trong bao bì kín, ở nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C .
TIÊU CHUẨN : USP 30

THUỐC BÁN THEO ĐƠN
BÉ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Sản xuất bởi
CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO
Số 13 - Đường 9A KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, VN

Kích thước thật: 120x60x40mm
Tỉ lệ thu nhỏ: 85%



10 Blis. x 10 Tabs

GMP-WHO

Rx Sold only by prescription

BIPRO

Bisoprolol Fumarate 5mg

BIPRO



SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.
www.spd.com.vn

COMPOSITION : Each tablet contains:
Active: Bisoprolol fumarate.....5mg.
Excipients: Hydroxypropyl cellulose (L),
Microcrystalline cellulose PH 101.....vừa đủ 1 viên.
INDICATIONS - USAGE - CONTRAINDICATIONS: See insert.
STORAGE : In a tight container, at dry place, temperature
below 30°C.
SPECIFICATION : USP 30
SOLD ONLY BY PRESCRIPTION
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE

Manufactured by :
SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.
Bien Hoa Industrial Zone No.2, Dong Nai, Vietnam

SĐK Reg. No. :
Số lô SX Lot No. :
NSX Mfd. :
HD Exp. Date :

Handwritten signature

10 Vĩ X 10 Viên nén bao phim

GMP-WHO

Rx Thuốc bán theo đơn

BIPRO

Bisoprolol Fumarat 5mg

BIPRO



CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO
www.spd.com.vn

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Hoạt chất: Bisoprolol Fumarat.....5mg.
Tá dược: Hydroxypropyl cellulose (L), Cellulose vi tinh
thể PH 101.....vừa đủ 1 viên.
CHỈ ĐỊNH - CÁCH DÙNG - CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng.
BẢO QUẢN: Trong bao bì kín, ở nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
TIÊU CHUẨN: USP 30

Sản xuất bởi :
CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO
Số 13 - Đường 9A KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, VN

THUỐC BÁN THEO ĐƠN
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG



Thuốc chẹn thụ thể beta

Viên nén bao phim BIPRO

(Bisoprolol fumarat 5 mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

- Hoạt chất: Bisoprolol fumarat 5 mg
- **Tá dược:** Hydroxypropyl cellulose (HP cellulose và tinh thể PH 101, lactose monohydrat, natri starch glycolat, silicon dioxide, magnesi stearat, hydroxypropylmethyl cellulose 2910, titan dioxide, talc, màu vàng D & C số 203, dầu Castor, sáp Carnauba.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.

CHỈ ĐỊNH

- Tăng huyết áp và đau thắt ngực.
- Suy tim mạn tính ổn định từ vừa đến nặng, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái, sử dụng cùng với các thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và có thể với glycosid trợ tim.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- **Cách dùng:** Uống vào buổi sáng, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu.
- **Liều lượng:** Liều được xác định theo từng người bệnh và được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.
- **Cao huyết áp và đau thắt ngực:**
 - + Liều khởi đầu thông thường là 2,5 – 5 mg/lần/ngày.
 - + Nếu không đáp ứng, có thể tăng liều đến 10 mg/lần/ngày. Trong trường hợp rất nặng có thể tăng đến liều tối đa 20 mg/lần/ngày.
 - + Ở bệnh nhân bị co thắt phế quản nên khởi đầu với liều 2,5 mg/lần/ngày.
- **Suy tim mạn ổn định:** Điều trị phải do thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi
 - + Khởi đầu với liều 1,25 mg/lần/ngày x 1 tuần, uống vào buổi sáng, nếu dung nạp được tăng liều lên:
 - 2,5 mg/lần/ngày x 1 tuần, nếu dung nạp được tốt tăng lên:
 - 5 mg/lần/ngày x 4 tuần, nếu dung nạp được tốt tăng lên:
 - 7,5 mg/lần/ngày x 4 tuần, nếu dung nạp được tốt tăng lên:
 - 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.
 - + Theo dõi trong vòng 4 giờ sau khi dùng liều khởi đầu (đặc biệt là theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền và các dấu hiệu suy tim nặng lên).
 - + Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.
 - + Không điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng mà chỉnh liều theo mức độ dung nạp thuốc để đến liều đích. Trong thời gian điều chỉnh liều, khi suy tim nặng lên hoặc không dung nạp thuốc, phải giảm liều dần dần, nếu cần phải ngưng ngay điều trị.
 - + Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một trị liệu lâu dài, không được ngừng đột ngột vì có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng thuốc, phải giảm liều dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.
 - + Suy thận hay suy gan: phải hết sức thận trọng khi tăng liều.
- **Người già:** không cần chỉnh liều.
- **Trẻ em:** Không khuyến cáo dùng bisoprolol ở trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bisoprolol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Sốc do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III nặng hoặc độ IV.
- Blocc nhĩ thất độ II hoặc III, nhịp tim chậm xoang (dưới 60 lần/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.
- Hen nặng hoặc bệnh phổi – phế quản mạn tính tắc nghẽn nặng.
- Hội chứng Raynaud nặng.
- U tủy thượng thận (u tế bào ưa crôm) khi chưa được điều trị

SỬ DỤNG THẬN TRỌNG

- **Suy tim:** Kích thích giao cảm là một thành phần cần thiết hỗ trợ tuần hoàn trong giai đoạn bắt đầu suy tim sung huyết, sự chẹn beta có thể gây suy giảm thêm cơ bóp của cơ tim và thúc đẩy suy tim nặng hơn. Tuy nhiên, ở một số người suy tim sung huyết cấp bù, có thể cần dùng thuốc này. Khi đó, phải dùng thuốc một cách thận trọng.
- **Bệnh nhân không có tiền sử suy tim:** Sự ức chế liên tục cơ tim của các thuốc chẹn beta có thể làm suy tim. Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của suy tim, nên xem xét việc ngừng dùng bisoprolol. Tuy nhiên, có thể tiếp tục điều trị với thuốc chẹn beta trong khi điều trị suy tim với các thuốc khác.
- **Không ngừng điều trị đột ngột:** Đau thắt ngực trầm trọng và trong một số trường hợp, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp thất đã xảy ra ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành sau khi ngừng đột ngột thuốc chẹn beta.
- **Người bị bệnh mạch máu ngoại vi:** Các thuốc chẹn beta có thể gây ra hoặc làm nặng thêm triệu chứng suy động mạch ở người bị viêm tắc động mạch ngoại biên.
- **Người bị bệnh co thắt phế quản:** Nói chung, không dùng các thuốc chẹn beta ở đối tượng này. Tuy nhiên có thể dùng thận trọng bisoprolol và khởi đầu điều trị ở liều 2,5 mg cho những bệnh nhân này khi không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc trị tăng huyết áp khác.
- **Gây mê và đại phẫu thuật:** Nếu cần phải tiếp tục điều trị với bisoprolol gần lúc phẫu thuật và phải đặc biệt thận trọng khi dùng các thuốc gây mê làm suy giảm chức năng cơ tim như ether, cyclopropan, trichloethylen.
- **Đái tháo đường và hạ glucose huyết:** Các thuốc chẹn beta có thể che lấp dấu hiệu hạ đường huyết (như chứng tim đập nhanh). Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể làm tăng mức hạ glucose huyết gây bởi insulin và làm chậm hồi phục nồng độ glucose huyết thanh. Thận trọng ở người bị hạ đường huyết tự phát hoặc người bệnh đái tháo đường đang dùng insulin hay các thuốc hạ đường huyết đường uống.
- **Nhiễm độc do tuyến giáp:** Các thuốc chẹn beta che lấp dấu hiệu tăng năng tuyến giáp (như tim đập nhanh). Ngừng đột ngột thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm triệu chứng cường chức năng tuyến giáp hoặc thúc đẩy xảy ra cơn bão giáp.
- **Suy gan, thận:** Điều chỉnh liều một cách cẩn thận.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Chỉ sử dụng bisoprolol trong thời kỳ mang thai khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ đối với thai nhi.
- Không biết bisoprolol có bài tiết qua sữa người không nhưng vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ nên thận trọng khi dùng bisoprolol ở phụ nữ đang cho con bú.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, đáp ứng của mỗi người là khác nhau nên thuốc có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần cân nhắc vấn đề này khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi trị liệu hoặc khi sử dụng chung với rượu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Không được phối hợp với các thuốc chẹn beta khác.
- Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh đang dùng các thuốc làm tiêu hao catecholamin như reserpin hay guanethidin, vì tác động chẹn beta-adrenergic tăng lên có thể làm giảm quá mức hoạt tính giao cảm. Ở người đang điều trị đồng thời với clonidin, nếu ngưng điều trị thì nên ngưng bisoprolol vài ngày trước khi ngưng clonidin.
- Nên thận trọng khi dùng đồng thời bisoprolol với các thuốc ức chế cơ tim hoặc ức chế dẫn truyền nhĩ thất, như các thuốc chẹn calci, đặc biệt là nhóm phenylalkylamin (verapamil) và nhóm benzothiazepin (diltiazem), hoặc thuốc chống loạn nhịp như disopyramid.
- Dùng đồng thời với rifampicin làm tăng chuyển hóa bisoprolol, dẫn đến rút ngắn thời gian bán thải của bisoprolol, nhưng thường không cần chỉnh liều đầu tiên.
- Nguy cơ phản ứng phản vệ: Khi sử dụng các thuốc chẹn beta, người có tiền sử phản ứng phản vệ nặng với các dị nguyên có thể phản ứng mạnh hơn với việc sử dụng thuốc nhắc lại, do tình cơ, do chuẩn đoán hay do điều trị. Những người này có thể không đáp ứng với các liều epinephrin thường dùng để điều trị các phản ứng dị ứng.

PHẢN ỨNG PHỤ

Bisoprolol được dung nạp tốt ở phần lớn người bệnh. Đa số các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ và nhất thời. Tỷ lệ phải ngừng điều trị do tác dụng phụ là 3,3% đối với người bệnh dùng bisoprolol và 6,8% đối với người bệnh dùng placebo.

- **Thường gặp:** Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy. **Hô hấp:** viêm mũi. **Chung:** suy nhược, mệt mỏi.
- **Ít gặp:** Cơ xương: Đau khớp. **Hệ thần kinh trung ương:** giảm cảm giác, khó ngủ. **Tim mạch:** nhịp tim chậm. **Tiêu hoá:** buồn nôn. **Hô hấp:** khó thở. **Chung:** đau ngực, phù ngoại biên.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc.

ĐƯỢC LỰC HỌC

- Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc β_1 , nhưng không có tính chất ổn định màng và không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Với liều thấp, bisoprolol ức chế chọn lọc trên thụ thể β_1 của tim, ít tác dụng trên thụ thể β_2 của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (≥ 20 mg), tính chọn lọc thường giảm và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể β_1 và β_2 .
- Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể gồm những yếu tố sau: Giảm lưu lượng tim, ức chế thận giải phóng renin và giảm tác động của thần kinh giao cảm đi từ các trung tâm vận mạch ở não. Nhưng tác dụng nổi bật nhất của bisoprolol là làm giảm tần số tim, cả lúc nghỉ lẫn lúc gắng sức.
- Trừ khi có chống chỉ định hoặc người bệnh không dung nạp được, thuốc chẹn β đã được dùng phối hợp với các thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và glycosid trợ tim để điều trị suy tim do loạn chức năng thất trái, để làm giảm suy tim tiến triển. Tác dụng này chủ yếu là do ức chế thần kinh giao cảm.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Vì chuyển hóa bước đầu rất ít nên sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 2 – 4 giờ. Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu của thuốc. Nửa đời thải trừ ở huyết tương từ 10 – 12 giờ.
- Bisoprolol hòa tan vừa phải trong lipid. Thuốc chuyển hóa ở gan và bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức độ tích lũy bisoprolol giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi.
- Ở người có hệ số thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời huyết tương tăng gấp khoảng 3 lần so với người bình thường.
- Ở người xơ gan, tốc độ thải trừ bisoprolol thay đổi nhiều hơn và thấp hơn có ý nghĩa so với người bình thường (8,3 – 21,7 giờ).

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

- **Triệu chứng:** Nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngủ lịm. Nếu nặng, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và hạ đường huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn các bệnh ở cơ quan này.
- **Xử trí:** Nếu có quá liều, phải ngưng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol fumarat không thể bị thâm tách. Cần nhắc các phương pháp tổng quát sau khi thấy các dấu hiệu lâm sàng:
 - + **Nhịp tim chậm:** Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng nhịp tim. Trong một số trường hợp, có thể đặt máy tạo nhịp tim tạm thời.
 - + **Hạ huyết áp:** Truyền dịch và dùng thuốc tăng huyết áp (isoproterenol hoặc chất chủ vận α). Có thể dùng glucagon tiêm tĩnh mạch.
 - + **Blocc tim (độ II hoặc III):** Theo dõi cẩn thận và tiêm truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim nếu thích hợp.
 - + **Suy tim sung huyết:** Thực hiện biện pháp thông thường (dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm tăng lực cơ cơ, thuốc giãn mạch)
 - + **Co thắt khí quản:** Dùng các thuốc giãn phế quản như isoproterenol và/hoặc aminophyllin.
 - + **Hạ đường huyết:** Tiêm tĩnh mạch glucose.

CHUYỂN CÀO:

- Tránh xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

BẢO QUẢN: Trong bao bì kín, ở nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: USP 30.



CÔNG TY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO

Nhà máy: Số 13, Đường 9A, KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, Việt Nam
Văn phòng: Phòng 5 & 7, Lầu 9, Tháp R1-Tòa nhà Everrich, 968 Đường 3/2, P. 15, Q. 11, Tp. HCM
ĐT: (08) 22250683 Fax: (08) 22250682 Email: shinpoong@spd.com.vn

Beta – blockers

BIPRO Film – coated tablet

(Bisoprolol fumarate 5 mg)

COMPOSITION

- Active ingredient: Bisoprolol fumarate 5 mg.
- Excipient: Hydroxypropyl cellulose (L), microcrystalline cellulose PH 101, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, silicone dioxide, magnesium stearate, hydroxypropylmethylcellulose 2910, titan dioxide, talc, D & C Yellow No. 203, Castor oil, Carnauba wax.

DOSAGE FORM: Film coated tablet

HOW SUPPLIED: Box of 3 blisters × 10 tablets; Box of 10 blisters × 10 tablets

INDICATIONS

- Treatment of hypertension, angina pectoris
- Treatment of moderate to severe stable chronic heart failure with reduced systolic left ventricular function in addition to ACE inhibitors, diuretics, and optionally cardiac glycosides.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administration: Orally, in the morning. Food does not affect the absorption.
- Dosage: Dosage must be individualized and be adjusted according to the response and the tolerance of the patient, the interval is usually 2 week.
- Hypertension and angina pectoris:
 - The usual starting dose is 2.5 – 5 mg once daily.
 - If the response is not adequate, dose may be increased to 10 mg once daily. In severe case, may increase up to maximum of 20 mg once daily.
 - In patients with bronchospasm, should start with a dose of 2.5 mg once daily.
- Stable chronic heart failure:
 - Initial dose is 1.25 mg once daily for 1 week, taken in the morning. If well tolerated increase to
 - 2.5 mg once daily for 1 week, if well tolerated increase to
 - 5 mg once daily for 4 week, if well tolerated increase to
 - 7.5 mg once daily for 4 week, if well tolerated increase to
 - 10 mg once daily for the maintenance therapy.
 - Close monitoring for 4 hours after the initial dose (esp. blood pressure, heart rate, symptoms of worsening heart failure).
 - The maximum recommended dose is 10 mg once daily.
 - Dosage is not adjusted according to clinical response but according to the tolerance to get the target dose. During the titration, if worsening of heart failure or intolerance occurs, gradual dose reduction should be taken, immediately discontinuing the therapy if necessary.
 - Treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol is generally a long-term treatment. It must not be stopped abruptly since this might lead to a worsening of condition. If needed, reduce the dose gradually, by half a week.
 - Renal or hepatic impairment: special caution with up-titration of the dose.
- The elderly: No dosage adjustment is required.
- Children: Not recommended for children.

CONTRAINDICATION

- Hypersensitivity to bisoprolol or to any component of the drug.
- Cardiogenic shock, acute heart failure, heart failure which uncontrolled with basic therapy, class IV or severe class III heart failure.
- AV block of second or third degree, sinus bradycardia (less than 60 beats/min), sick sinus syndrome.
- Severe bronchial asthma or severe chronic obstructive pulmonary disease.
- Severe forms of Raynaud's syndrome.
- Untreated phaeochromocytoma

PRECAUTION

- Cardiac failure: Sympathetic stimulation is a vital component supporting circulatory function in the setting of congestive heart failure, and beta-blockade may result in further depression of myocardial contractility and precipitate more severe failure. However, in some patients with compensated cardiac failure it may be necessary to utilize them. In such a situation, they must be used cautiously.
- Patients without history of cardiac failure: Continued depression of the myocardium with beta-blockers can precipitate cardiac failure. At the first signs or symptoms of heart failure, discontinuation of Bisoprolol should be considered. In some cases, beta-blocker therapy can be continued while heart failure is treated with other drugs.
- Abrupt cessation of Therapy: Exacerbation of angina pectoris, and, in some instances, myocardial infarction or ventricular arrhythmia, have been observed in patients with coronary artery disease following abrupt cessation of therapy with beta-blockers.
- Peripheral vascular Disease: Beta-blockers can precipitate or aggravate symptoms of arterial insufficiency.
- Bronchospastic Disease: Patients with bronchospastic disease should, in general, not receive beta-blockers. However, Bisoprolol may be used with caution and with therapy starting at 2.5 mg in patients with bronchospastic disease who do not respond to, or who cannot tolerate other antihypertensive treatment.
- Anaesthesia and major surgery: If Bisoprolol treatment is to be continued perioperatively, particular care should be taken when anesthetic agents which depress myocardial function, such as ether, cyclopropane, and trichloroethylene, are used.
- Diabetes and hypoglycaemia: Beta-blockers may mask some of the manifestations of hypoglycemia, particularly tachycardia. Nonselective beta-blockers may potentiate insulin-induced hypoglycemia and delay recovery of serum glucose levels. Patients subject to spontaneous hypoglycemia, or diabetic patients receiving insulin or oral hypoglycemic agents, should be cautioned about these possibilities.
- Thyrotoxicosis: Beta-blockers may mask clinical signs of hyperthyroidism, such as tachycardia. Abrupt withdrawal of beta-blockade may be followed by an exacerbation of the symptoms of hyperthyroidism or may precipitate thyroid storm.
- Renal or hepatic impairment: Use caution in adjusting the dose.

USE DURING PREGNANCY AND NURSING MOTHERS

- Bisoprolol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
- It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk caution should be exercised when Bisoprolol is administered to nursing women.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, due to individual variations in reactions to the medicinal product, the ability to drive a vehicle or to operate machinery may be impaired. This should be considered particularly at start of treatment and upon change of medication as well as in conjunction with alcohol.

DRUG INTERACTION

- Bisoprolol should not be combined with other beta-blocking agents.
- Patients receiving catecholamine-depleting drugs, such as reserpine or guanethidine, should be closely monitored, because the added beta-adrenergic blocking action may produce excessive reduction of sympathetic activity. In patients receiving concurrent therapy with clonidine, if therapy is to be discontinued, Bisoprolol should be discontinued for several days before the withdrawal of clonidine.
- Bisoprolol should be used with care when myocardial depressants or inhibitors of AV conduction, such as certain calcium antagonists, particularly of the phenylalkylamine (verapamil) and benzothiazepine (diltiazem) classes, or antiarrhythmic agents, such as disopyramide, are used concurrently.
- Concurrent use of rifampin increases the metabolic clearance of Bisoprolol, resulting in a shortened elimination half-life of Bisoprolol. However, initial dose modification is generally not necessary.
- Risk of Anaphylactic Reaction: While taking beta-blockers, patients with a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge, either accidental, diagnostic, or therapeutic. Such patients may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.

SIDE EFFECTS

Bisoprolol is well tolerated in most patients. Most of adverse reactions are mild and transient. Withdrawal of therapy for adverse events was 3.3% for patients receiving Bisoprolol and 6.8% for patients on placebo.

- Common: Gastrointestinal: Vomiting, diarrhoea. Respiratory: rhinitis. General: asthenia, fatigue.
- Rare: Musculoskeletal: arthralgia. Central nervous system: hypoesthesia, insomnia. Cardiovascular: bradycardia. Gastrointestinal: nausea. Respiratory: dyspnea. General: chest pain, peripheral edema.

Inform doctors with side effects when using medicine.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

- Bisoprolol is a beta₁-selective adrenoceptor blocking agent without significant membrane stabilizing activity or intrinsic sympathomimetic activity in its therapeutic dosage range. At low dosage, bisoprolol inhibits β₁ receptor of the heart, and shows low affinity to the β₂ receptor of the smooth muscles of bronchi and vessels. At higher doses (≥ 20 mg), the selectivity is reduced, the drug will inhibit both β₁ and β₂.
- The mechanism of its antihypertensive may include these factors: decreased cardiac output, inhibition of renin release by the kidneys, diminution of tonic sympathetic outflow from the vasomotor centers in the brain. The most prominent effect of Bisoprolol is reduction in resting and exercise heart rate.
- Except intraindication or intolerance, beta-blockers is used in addition to ACE inhibitors, diuretics and cardiac glycosides in the treatment of heart failure with left ventricular dysfunction, and preventing the progression of the disease. This is due to the diminution of sympathetic nervous system.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

- Bisoprolol is almost absorbed completely after oral administration. Because the first metabolism is low, the biological availability of oral administration is about 90%. Peak plasma concentrations occur within 2 – 4 hours after oral dose. Binding to serum proteins is approximately 30%. Absorption is not affected by the presence of food. The plasma elimination half-life is 10 – 12 hours.
- Bisoprolol dissolves moderately in lipid. It is metabolized by liver and is excreted in urine, 50% of the dose as unchanged form and 50% and 50% as metabolites.
- There is no significant difference of the bisoprolol accumulation-rate between the elderly people and young ones.
- In subjects with creatinine clearance less than 40 ml/min, the plasma half-life is increased approximately threefold compared to healthy subjects.
- In patients with cirrhosis of the liver, the elimination of bisoprolol is more variable in rate and significantly slower than that in healthy people (8.3 – 21.7 hours).

OVERDOSE AND TREATMENT

- Symptom: bradycardia, hypotension, lethargy. In severe overdoses, bronchospasm, delirium, coma, convulsions and respiratory arrest are occurred. Congestive heart failure, bronchospasm and hypoglycemia may occur, particularly in patients with underlying conditions.
- Treatment: If overdose occurs, bisoprolol treatment should be stopped and supportive and symptomatic treatment should be provided. Limited data suggest that bisoprolol is hardly dialysable. The following general measures should be considered when clinically warranted:
 - Bradycardia: Administer IV atropine. If the response is inadequate, isoproterenol or another agent with positive chronotropic properties may be given cautiously. Under some circumstances, transvenous pacemaker insertion may be necessary.
 - AV block (second or third degree): Patients should be carefully monitored and treated with isoprenaline infusion or transvenous cardiac pacemaker insertion.
 - Congestive heart failure: Initiate conventional therapy (i.e., digitalis, diuretics, inotropic agents, vasodilating agents).
 - Bronchospasm: Administer bronchodilator therapy such as isoproterenol and/or aminophylline.
 - Hypoglycaemia: Administer IV glucose.

RECOMMENDATION

- Keep out of reach of children.
- Read carefully the leaflet before use.
- Contact your doctor for further information.
- This drug is used only by doctor's prescription.

STORAGE: Store in a tight container, at a dry place, temperature under 30°C.

EXPIRY DATE: 36 months from the manufacturing date.

SPECIFICATION: USP 30.



SHINPOONG DAEWOO PHARMA Co., Ltd.

Factory: No. 13 - Street 9A Bien Hoa Industrial Zone No. 2, Dongnai Province, Viet Nam
Office: Room 5 & 7, Floor 9th, Tower R1, Everrich Building, 968 Street 3/2, Ward 5, Dist. 11, Ho Chi Minh City
Tel : (08) 22250683 Fax : (08) 22250682 Email : shinpoong@spd.com.vn