

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bibloc ASA, 5 mg + 100 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu i 100 mg kwasu acetylosalicylowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Biała kapsułka z nadrukiem 5/100, rozmiar 1

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów wcześniej leczonych pojedynczymi składnikami produktu.

Leczenie dławicy piersiowej u pacjentów wcześniej leczonych pojedynczymi składnikami produktu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Kapsułki do podawania doustnego.

Jedna kapsułka raz na dobę.

##### Specjalne grupy pacjentów

###### *Osoby w podeszłym wieku*

Zasadniczo nie jest konieczne dostosowanie dawki, jednak u niektórych pacjentów może być wystarczająca dawka 5 mg bisoprololu.

###### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

W związku z zawartością kwasu acetylosalicylowego, stosowanie kapsułek Bibloc ASA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

###### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bisoprololu u dzieci i młodzieży, dlatego nie należy stosować produktu Bibloc ASA w tej grupie wiekowej.

#### **Czas trwania leczenia**

**Leczenie bisoprololem jest zazwyczaj długotrwałe.**

**Nie wolno nagle zaprzestawać podawania bisoprololu, ponieważ może to doprowadzić do przemijającego pogorszenia stanu pacjenta. W szczególności nie wolno nagle odstawić leku u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.**

### **4.3 Przeciwwskazania**

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na bisoprolol
- z nadwrażliwością na pochodne kwasu salicylowego lub inhibitory syntetazy prostaglandyn (np. niektórzy pacjenci z astmą, u których może wystąpić napad astmy lub omdlenie oraz niektórzy pacjenci, u których może wystąpić skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywka) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim
- we wstrząsie kardiogenym
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym
- z zespołem chorego węzła zatokowego
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stymulatora)
- z objawową bradykardią
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych i zespołem Raynauda
- z nieleczonym guzem chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4)
- z kwasicą metaboliczną
- z objawami ze strony żołądka lub u pacjentów, u których wystąpił ból żołądka po wcześniejszym zażyciu tego leku
- z występującą obecnie lub w wywiadzie chorobą wrzodową i (lub) krwawieniem z żołądka i (lub) jelit albo z innym rodzajem krwawienia, np. z naczyń mózgowych
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek
- ze skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, na przykład hemofilią i hipoprotrombinemią oraz poddawanych jednocześnie leczeniu przeciwzakrzepowemu
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (niedobór G6Pd),
- leczonych metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5)
- z alergią na orzechy ziemne lub soję
- z dną moczanową
- pacjentek karmiących piersią
- w III trymestrze ciąży w dawkach >100 mg/dobę (patrz punkt 4.6)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Bisoprolol**

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol u pacjentów:

- z cukrzycą, z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi - objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca lub pocenie się) mogą być maskowane;
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczułającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak również ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

Bisoprolol należy ostrożnie stosować u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową, z towarzyszącą jej niewydolnością serca.

Beta-adrenolityki (np. bisoprolol) można podawać pacjentom z łuszczycą lub z łuszczycą w wywiadzie jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Nie wolno podawać bisoprololu pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, jeśli nie podano leków blokujących receptory alfa.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zaburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podawanie beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi zostać poinformowany o podawaniu beta-adrenolityków, ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami, co może prowadzić do bradykardii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności odruchowej kompensacji układu krążenia w przypadku utraty krwi. Jeśli przed znieczuleniem zachodzi konieczność przerwania stosowania beta-adrenolityku, należy stopniowo zmniejszać ich dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

U pacjentów z astmą oskrzelową lub inną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, która może dawać objawy, zalecane jest podawanie leków rozszerzających oskrzela. Sporadycznie, u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta<sub>2</sub>-sympatykomimetyku.

Zazwyczaj nie zaleca się leczenia skojarzonego bisoprololem i antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu albo lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo, szczególne informacje patrz punkt 4.5.

Sportowcy: sportowców należy poinformować, że produkt ten zawiera substancję czynną, która może dawać pozytywne wyniki w testach antydopingowych.

### **Kwas acetylosalicylowy**

Jednoczesne podawanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny, heparyny) i innych produktów leczniczych zmieniających hemostazę (np. leków przeciwplatekcyjnych, leków przeciwzapalnych i wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny) nie jest zalecane i należy go zasadniczo unikać. Jeśli jednoczesne podawanie jest niezbędne, wskazana jest częsta kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), zaś pacjentów należy pouczyć, aby zwracali uwagę na objawy krwawienia, w szczególności z przewodu pokarmowego.

Kwas acetylosalicylowy może wywołać skurcz oskrzeli i napady astmy albo inne reakcje nadwrażliwości. Czynnikiem ryzyka są: astma, katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe choroby dróg oddechowych. To samo dotyczy pacjentów, u których występują również reakcje uczuleniowe (np. reakcje skórne, świąd lub pokrzywka) na inne substancje.

Pacjenci z owrzodzeniem żołądka i (lub) krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie nie powinni stosować kwasu acetylosalicylowego, który może powodować podrażnienie błony śluzowej żołądka i krwawienie. W przypadku utrzymywania się objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia wskutek przyjmowania kwasu acetylosalicylowego będącego składnikiem produktu, lekarz może zdecydować o odstawieniu leku.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia, takie jak doustne kortykosteroidy, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i deferazyroks (patrz punkt 4.5).

Rzadko zgłaszano związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie produktu Bibloc ASA należy przerwać po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów

nadwrażliwości.

Osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe na działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforację (która może prowadzić do zgonu). Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, należy regularnie kontrolować stan pacjenta.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby (ponieważ kwas acetylosalicylowy jest metabolizowany głównie w wątrobie, patrz punkt 5.2) oraz w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby należy regularnie wykonywać badania czynności wątroby.

Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Z tego względu u pacjentów ze skłonnością do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego lub otrzymujących produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego w moczu (np. benzbromaron, probenecyd, sulfipirazon) możliwe jest wystąpienie napadu dny moczanowej (patrz punkt 4.5).

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie w przypadku znacznie nasilonego krwawienia miesiączkowego.

Zaleca się zaprzestanie stosowania kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem operacyjnym (w tym ekstrakcją zęba) ze względu na ryzyko wydłużenia czasu krwawienia lub nasilenia krwawienia. Długość przerwy w leczeniu należy określić indywidualnie, ale zwykle jest to jeden tydzień.

Istnieje możliwość związku między stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u dzieci a wystąpieniem zespołem Reye'a. Jest to bardzo rzadka choroba, która wpływa na czynność mózgu i wątroby, i może zakończyć się zgonem. Dlatego kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 16 lat, jeśli nie jest to szczególnie konieczne.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową i jest przeciwwskazany u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne lub soję.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

##### **Bisoprolol**

###### Leczenie skojarzone niezalecane

Antagoniści wapnia typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podawanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami, może prowadzić do znacznego niedociśnienia oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować dalsze zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego, co może prowadzić do zwolnienia czynności serca, zmniejszenia pojemności minutowej serca oraz do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Nagłe ich odstawienie, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko „nadcisnienia z odbicia”.

###### Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, np. felodypina i amlodypina: jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo- komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne podawanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze): mogą nasilać działanie ogólnoustrojowe bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie działania hipoglikemizującego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (dalsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego, patrz punkt 4.4).

Glikozydy naporstnicy (np. digoksyna): zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): NLPZ mogą osłabiać działanie hipotensyjne bisoprololu.

Leki beta-sympatykomimetyczne (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu produktów leczniczych.

Leki sympatykomimetyczne działające agonistycznie na receptory alfa- i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia tych leków poprzez receptory alfa-adrenergiczne, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, a także innych leków mogących obniżyć ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

#### Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: zwiększenie ryzyka bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania beta-adrenolityków, jak również zwiększenie ryzyka przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicyna: możliwe jest nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu wskutek indukcji enzymów metabolizujących lek w wątrobie. Zazwyczaj modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Pochodne ergotaminy: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

#### **Kwas acetylosalicylowy**

Podawanie kilku inhibitorów agregacji płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, tyklopidyny, kłopidogrelu, tirofibanu, eptyfibatydu, zwiększa ryzyko krwawienia, podobnie jak ich skojarzenie z heparyną i jej pochodnymi (hirudyna, fondaparynuks), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami trombolitycznymi. Należy regularnie kontrolować parametry kliniczne i biologiczne hemostazy.

### Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Metotreksat (stosowany w dawkach >15 mg/tydzień): skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego zwiększa toksyczność hematologiczną metotreksatu wskutek zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu z tym produktem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Leczenie skojarzone niezalecane

Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem (benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon): zmniejszenie wpływu na wydalanie kwasu moczowego wskutek konkurencyjnego działania na wydalanie kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego (patrz punkt 4.4).

### Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

NLPZ mogą zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie leków moczopędnych oraz innych produktów leczniczych o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Tak jak w przypadku innych NLPZ, jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko ostrej niewydolności nerek.

Leki moczopędne: ryzyko ostrej niewydolności nerek wskutek zmniejszenia przesączania kłębuszkowego z powodu zmniejszenia syntezy prostaglandyn w nerkach. Zaleca się nawodnienie pacjenta i kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia.

Kwas acetylosalicylowy antagonizuje moczopędne działanie spironolaktonu.

Kortykosteroidy: jednoczesne podawanie steroidów może zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia.

Metotreksat (stosowany w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień): skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego powoduje zwiększenie toksyczności hematologicznej metotreksatu wskutek zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. W ciągu pierwszych tygodni stosowania leczenia skojarzonego należy, co tydzień, kontrolować morfologię krwi. Dokładne monitorowanie należy prowadzić w przypadku nawet łagodnych zaburzeń czynności nerek, jak również w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

Heparyna stosowana w dawkach leczniczych lub u pacjentów w podeszłym wieku: w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny w dawkach leczniczych lub u pacjentów w podeszłym wieku, występuje zwiększone ryzyko krwawienia. Jeśli oba leki podaje się jednocześnie, należy dokładnie kontrolować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i (lub) czas krwawienia.

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna): NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy) mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w surowicy.

Lit: kwas acetylosalicylowy zaburza wydalanie nerkowe litu, co powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu. Na początku stosowania bisoprololu z kwasem acetylosalicylowym i po zakończeniu leczenia należy kontrolować stężenie litu w osoczu. Może być konieczna modyfikacja dawki.

Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid): możliwa jest ciężka kwasica i zwiększenie toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Cyklosporyna, takrolimus: jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może spowodować nasilenie nefrotoksycznego działania cyklosporyny i takrolimusu. Podczas

jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z kwasem acetylosalicylowym należy kontrolować czynność nerek pacjenta.

Walproinian: istnieją doniesienia o zmniejszaniu przez kwas acetylosalicylowy wiązania walproinianu z albuminą w osoczu, co powoduje zwiększenie stężenia jego wolnej frakcji w stanie stacjonarym.

Fenytoina: salicylany zmniejszają wiązanie fenytoiny z albuminą, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia fenytoiny w osoczu, ale zwiększenia stężenia jej wolnej frakcji. Nie wydaje się, aby stężenie frakcji niezwiązanej, a w konsekwencji działanie lecznicze, zmieniły się znacząco.

Ibuprofen: dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w małej dawce może hamować jego wpływ na agregację płytek. Jednak ograniczona liczba tych danych oraz brak pewności co do ekstrapolacji danych *ex vivo* na sytuacje kliniczne powodują, że nie można sformułować ostatecznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu i nie wydaje się prawdopodobne, aby wpływ sporadycznie stosowanego ibuprofenu był w jakimkolwiek stopniu istotny klinicznie.

#### Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Inne leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny, heparyna w dawkach profilaktycznych), inne leki zapobiegające agregacji płytek krwi i inne leki trombolityczne, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI, takie jak sertralina lub paroksetyna]): zwiększone ryzyko krwawienia.

NLPZ: zwiększone ryzyko krwawienia i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz dalsze wydłużenie czasu krwawienia.

Leki zubożniające: mogą zwiększać wydalanie kwasu acetylosalicylowego przez nerki wskutek zmiany odczynu moczu na zasadowy.

Zasadnicze niezgodności dotyczą soli żelaza, węglanów i zasadowych wodorotlenków.

Alkohol: zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwcukrzycowe (np. pochodne sulfonilomocznika): kwas acetylosalicylowy może zwiększyć ich działanie hipoglikemizujące.

Metoklopramid: zwiększa działanie kwasu acetylosalicylowego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Bibloc ASA w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania Bibloc ASA u kobiet w ciąży.

Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) na płód/novorodka (patrz punkt 5.3). Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co jest związane z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia lub bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, korzystniej jest stosować leki działające wybiórczo na receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne.

Nie należy stosować bisoprololu w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Należy wówczas monitorować przepływ maciczno-łożyskowy i wzrost płodu. W przypadku stwierdzenia niekorzystnego działania leku na przebieg ciąży lub na płód, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardia mogą

wystąpić w pierwszych trzech dobach życia.

Kwas acetylosalicylowy: hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wodzonego defektu ściany brzusznej. Bezwzględne ryzyko dla wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększało się od wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uznaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i długością leczenia. Wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyny zwierzętom powodowało zwiększoną ilość strat przed- i poimplantacyjnych oraz zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów. Stwierdzono ponadto, że u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, z większą częstością występowały różne wady rozwojowe, w tym dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli jest on stosowany u kobiety usiłującej zajść w ciążę albo w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie mała, a czas leczenia tak krótki, jak to możliwe.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane w trzecim trymestrze ciąży mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem.

Ponadto inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane pod koniec ciąży mogą spowodować u matki i noworodka:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek
- hamowanie skurczów macicy, prowadzące do opóźnionego lub przedłużonego porodu.

Z tego względu stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach 100 mg/dobę i większych w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Salicylany i ich metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Dlatego też nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego produktu leczniczego.

#### Płodność

Brak danych dotyczących możliwego wpływu tego leku na płodność u mężczyzn lub kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na lek, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany produktu leczniczego, jak również w połączeniu z alkoholem.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów.

Zastosowano następujące definicje dotyczące określenia częstości występowania:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )



rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )  
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

## **Bisoprolol**

Następujące dane uzyskano po stosowaniu bisoprololu:

### Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

### Zaburzenia serca

Niezbyt często: bradykardia, nasilenie istniejącej niewydolności serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

### Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (należy to uwzględnić, jeśli pacjent stosuje soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

### Zaburzenia ogólne

Często: uczucie zmęczenia\*

Niezbyt często: osłabienie

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy\*, ból głowy\*

Rzadko: omdlenie

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie

Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (takie, jak: świąd, zaczerwienienie, wysypka)

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilić łuszczycę albo powodować wysypkę łuszczycopodobną, łysienie

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

### Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn

Niezbyt często: niedociśnienie

### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary senne, omamy

\* Objawy te występują zazwyczaj na początku leczenia, są przeważnie łagodne i ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni.

### **Kwas acetylosalicylowy**

Działania niepożądane często zależą od dawki i wynikają z działania farmakologicznego kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych dotyczy zazwyczaj przewodu pokarmowego. U pacjentów z rozpoznaną alergią lub astmą występuje zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości. Może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa na inne NLPZ.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zwiększona skłonność do krwawienia

Niezbyt często: obecność krwi w moczu

Rzadko: zespół krwotoczny (krwawienie z nosa, z dziąseł, krwawe wymioty i utrata krwi z kałem itp.), małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna

Częstość nieznana: krwawienie z wydłużeniem czasu krwawienia (np. krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł i nasilone krwawienie miesiączkowe). Objawy mogą utrzymywać się przez 4 do 8 dni po odstawieniu kwasu acetylosalicylowego. Działanie to może skutkować zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego.

Jawne (krwawe wymioty, smoliste stolce) lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, które może prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza (częściej występuje po zastosowaniu większych dawek kwasu acetylosalicylowego).

### Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: hipoglikemia

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperurykemia

### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: krwawienie śródmózgowe, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, ból głowy

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa, duszność

Rzadko: skurcz oskrzeli, napady astmy

### Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: osłabienie słuchu, szum w uszach

### Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: krwotoczne zapalenie naczyń

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: krwotok miesiączkowy

### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność, łagodna do umiarkowanej utrata krwi z przewodu pokarmowego. W przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania taka utrata krwi może powodować niedokrwistość.

Rzadko: ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności, wymioty

Częstość nieznana: owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy i perforacja przewodu pokarmowego, biegunka

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka

Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, plamica, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznaną: ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z istniejącą niewydolnością nerek, dekompenzacją serca, zespołem nerczycowym lub stosujących jednocześnie leki moczopędne. Zatrzymanie soli i wody.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk alergiczny, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs. Bardzo rzadko: nasilenie uczuleniowych objawów alergii pokarmowej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### **Bisoprolol**

Najczęściej występującymi objawami po przedawkowaniu beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalnie: 2000 mg). Odnotowano bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża zmienność osobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie wspomagające i objawowe.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione należy rozważyć następujące postępowanie:

**Bradykardia:** należy podać dożylnie atropinę. Jeżeli reakcja jest niewystarczająca, można podać ostrożnie izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach konieczne może być przeznaczeniowe wszczepienie stymulatora serca.

**Niedociśnienie:** należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylnie zastosowanie glukagonu.

**Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia):** należy dokładnie monitorować pacjenta. Należy podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub przeznaczeniowo wszczepić stymulator serca.

**Ostre nasilenie niewydolności serca:** należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu

inotropowym dodatnim oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalinę, beta<sub>2</sub>-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

### **Kwas acetylosalicylowy**

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne ze względu na małą zawartość kwasu acetylosalicylowego w produkcie. Jednak zatrucie (przypadkowe przedawkowanie) u bardzo małych dzieci lub przekroczenie dawki leczniczej u pacjentów w podeszłym wieku może dawać następujące objawy umiarkowanego zatrucia: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, szum w usznach, stan splątania zawroty głowy pochodzenia obwodowego, głuchota, pocenie się, ciepłota kończyn ze skaczącym tętnem, przyspieszony oddech, hiperwentylacja i objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i ból żołądka).

W przypadku ciężkiego zatrucia występują znaczne zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Początkowa hiperwentylacja prowadzi do zasadowicy oddechowej. Następnie w wyniku działania hamującego na ośrodek oddechowy występuje kwasica oddechowa. Ponadto wskutek obecności salicylanu występuje kwasica metaboliczna. Kwasica może zwiększać transport salicylanów przez barierę krew-mózg. Dzieci (niemowlęta i małe dzieci) są często badane przez lekarza dopiero w późnym stadium zatrucia, kiedy występuje u nich już stan kwasicy. Mogą ponadto wystąpić następujące objawy: hipertermia i pocenie, prowadzące do odwodnienia, niepokój ruchowy, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresja ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do śpiączki, zapaści krążeniowej i zatrzymania oddychania. Dawka śmiertelna kwasu acetylosalicylowego wynosi 25-30 gramów. Stężenie salicylanów w osoczu większe niż 300 mg/l (1,67 mmol/l) wskazuje na zatrucie.

Jeśli nastąpiło spożycie dawki toksycznej, konieczne jest leczenie szpitalne. W przypadku umiarkowanego zatrucia można próbować wywołać wymioty; w przypadku niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Następnie podaje się węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (działający przeczyszczająco). Wskazane jest zwiększenie zasadowości moczu (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> przez 3 godziny) wraz z kontrolą pH moczu. W przypadku ciężkiego zatrucia zalecanym postępowaniem jest hemodializa. Inne objawy zatrucia należy leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

**Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki, produkty złożone bisoprololu.**  
**Kod ATC: C07FX04**

Bisoprolol jest silnym beta-adrenolitykiem działającym wybiórczo na receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne. Mechanizm działania w nadciśnieniu tętniczym jest niejasny, jednakże wiadomo, że bisoprolol znacząco zmniejsza aktywność reninową osocza. U pacjentów z dławicą piersiową, blokada receptorów beta<sub>1</sub> zmniejsza częstość skurczów serca i dlatego zmniejsza się zapotrzebowanie na tlen. W ten sposób bisoprolol jest skuteczny w eliminowaniu i zmniejszaniu objawów.

Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek krwi: dzięki blokowaniu cyklooksygenazy płytkowej przez acetylację, hamuje syntezę tromboksanu A<sub>2</sub>, czyli fizjologicznej substancji aktywującej, uwalnianej przez płytki krwi, która przyczynia się do powikłań związanych ze zmianami miażdżycowymi.

Dawki wielokrotne od 20 do 325 mg powodują hamowanie aktywności enzymatycznej od 30 do 95%.

Wskutek nieodwracalnego charakteru wiązania działanie utrzymuje się przez cały czas życia

trombocyty (7-10 dni). Działanie hamujące nie zmniejsza się w przypadku długotrwałego stosowania, zaś aktywność enzymatyczna jest stopniowo przywracana po odnowieniu płytek, 24 do 48 godzin po zaprzestaniu stosowania.

Kwas acetylosalicylowy wydłuża czas krwawienia średnio o 50 do 100%, ale obserwowano indywidualne różnice w tym zakresie.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w małej dawce może hamować jego wpływ na agregację płytek. W jednym badaniu podanie ibuprofenu w pojedynczej dawce 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) spowodowało osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na wytwarzanie tromboksanu lub na agregację płytek. Jednak ograniczona liczba tych danych oraz brak pewności co do ekstrapolacji danych *ex vivo* na sytuacje kliniczne powodują, że nie można sformułować ostatecznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu i nie wydaje się prawdopodobne, aby wpływ sporadycznie stosowanego ibuprofenu był w jakimkolwiek stopniu istotny klinicznie.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bibloc ASA przeprowadzonych we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, wtórnym nadciśnieniem tętniczym, dławicą piersiową. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Bisoprolol

Bisoprolol wchłania się i ma dostępność biologiczną około 90% po podaniu doustnym. Około 30% bisoprololu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Całkowity klirens wynosi około 15 l/kg. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, co zapewnia działanie przez 24 godziny w przypadku podawania raz na dobę.

Bisoprolol jest eliminowany z organizmu dwiema drogami. 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych następnie przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Eliminacja ma miejsce w takim samym stopniu w nerkach, jak i w wątrobie, dlatego w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasy III według NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu do zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi  $64 \pm 21$  ng/ml dla dawki dobowej 10 mg, zaś okres półtrwania wynosi  $17 \pm 5$  godzin.

### Kwas acetylosalicylowy

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) występuje po około 50 minutach ( $t_{max}$ ). Wchłanianie następuje głównie w części proksymalnej jelita cienkiego. Znaczna część dawki jest hydrolizowana do kwasu salicylowego już w ścianie jelita, w procesie wchłaniania.

Stopień hydrolizy zależy od szybkości wchłaniania.

Jednoczesne spożywanie posiłku opóźnia wchłanianie kwasu acetylosalicylowego (mniejsze stężenie w osoczu), jednak go nie zmniejsza.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji kwasu acetylosalicylowego wynosi ok. 0,16 l/kg mc. Kwas salicylowy, czyli

pierwszy produkt metabolizmu kwasu acetylosalicylowego, wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami, w ponad 90%. Kwas salicylowy powoli przenika do mazi stawowej. Przenika przez łożysko i do mleka kobiecego.

#### Biotransformacja

Acetylosalicylan jest głównie przekształcany w kwas salicylowy w procesie hydrolizy.

Okres półtrwania kwasu acetylosalicylowego jest krótki, ok. 15-20 minut.

Kwas salicylowy jest następnie przekształcany w glicynę i koniugaty kwasu glukuronowego, a także w śladowe ilości kwasu gentyzynowego. W przypadku większych dawek leczniczych potencjał metaboliczny kwasu salicylowego zostaje przekroczony i farmakokinetyka staje się nieliniowa. Powoduje to wydłużenie pozornego okresu półtrwania w fazie eliminacji kwasu salicylowego z kilku godzin do około 24 godzin.

#### Eliminacja

Eliminacja następuje głównie przez nerki. Wchłanianie zwrotne kwasu acetylosalicylowego w kanalikach nerkowych zależy od pH. W razie alkalizacji moczu odsetek niezmienionego kwasu acetylosalicylowego w moczu może zwiększyć się z ok. 10% do ok. 80%.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Bisoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach działał toksycznie na ciężarne samice (powodował zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz zarodek i płód (zwiększał ryzyko resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową i opóźniał fizyczny rozwój), ale nie działał teratogenicznie.

#### Kwas acetylosalicylowy

W badaniach na szczurach stwierdzono toksyczność wobec płodu i działanie teratogenne kwasu acetylosalicylowego w dawkach toksycznych dla matki. Znaczenie kliniczne tego nie jest znane, ponieważ dawki wykorzystywane w badaniach nieklinicznych są znacznie większe (co najmniej 7-krotnie) niż maksymalne dawki zalecane we wskazaniach dotyczących układu krążenia.

W badaniach prowadzonych na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwas stearynowy

Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Opadry OY-B-28920

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa (E322)

Guma ksantan

#### Ostonka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

*Tusz:*

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PCTFE/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22497

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.09.2017 r.