

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Scaliant 10 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 10 mg (echivalent cu bisoprolol 8,49 mg) și perindopril arginină 10 mg (echivalent cu perindopril 6,790 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare roz-bej, ovale, formate din două straturi, cu o linie mediană, cu lungime de 10 mm și lățime de 5,7 mm, marcate cu "☞" pe o față și cu "10/10" pe cealaltă față.

Comprimatele de Scaliant 10 mg/10 mg pot fi divizate în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Scaliant este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și/sau bolii coronariene stabile (la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare), la pacienții adulți a căror afecțiune este deja controlată cu bisoprolol și perindopril administrate separat, în doze similare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este un comprimat o dată pe zi.

Pacienții trebuie stabiliți cu bisoprolol și perindopril, administrate în doze similare timp de cel puțin 4 săptămâni. Combinația în doză fixă nu este recomandată ca terapie inițială.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente.

##### Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Scaliant 10 mg/10 mg nu este adecvat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, este recomandată stabilirea treptată a dozei componentelor individuale.

*Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Vârstnici*

Scaliant trebuie administrat corespunzător funcției renale.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Scaliant la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Comprimatul de Scaliant trebuie luat ca doză unică, dimineața, înainte de masă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență cardiacă acută sau în timpul episoadelor de insuficiență cardiacă decompensată care necesită tratament inotrop administrat intravenos
- Șoc cardiogen
- Bloc AV de gradul 2 sau 3 (fără pacemaker)
- Sindromul de sinus bolnav
- Bloc sino-atrial
- Bradicardie simptomatică
- Hipotensiune arterială simptomatică
- Astm bronșic sever sau boală pulmonară obstructivă cronică severă
- Forme severe de boală arterială periferică ocluzivă sau forme severe de sindrom Raynaud
- Feocromocitom netratat (vezi pct 4.4)
- Acidoză metabolică
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4)
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct 4.4 și 4.6)
- Asocierea Scaliant cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1)
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Scaliant nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporeale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală severă de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

***Toate atenționările și precauțiile legate de fiecare componentă în parte trebuie luate în considerare pentru Scaliant.***

#### Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA pot determina o scădere bruscă a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu, în urma tratamentului diuretic, dietei hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin-dependentă (vezi pct. 4.5 și 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Aceasta este posibil să apară la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, tratați cu doze mari de diuretice de ansă, sau la cei cu hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, începerea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie monitorizate atent. Aceste recomandări sunt valabile și pentru

pacienții cu angină pectorală sau cu boală cerebrovasculară, la care hipotensiunea arterială excesivă poate determina infarct miocardic sau accident cerebral vascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, i se va administra intravenos perfuzie cu soluție salină 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, cu valori normale sau reduse ale tensiunii arteriale, poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice în cazul tratamentului cu perindopril. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară scăderea dozei sau întreruperea treptată a tratamentului, utilizând componentele individuale.

#### Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Scaliant trebuie întrerupt imediat. Tratamentul cu beta-blocant trebuie continuat. Monitorizarea adecvată trebuie instituită și continuată până la remiterea completă a simptomelor. În cazurile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate determina obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii. Pacientul trebuie să rămână sub supraveghere medicală atentă, până la apariția remisiunii complete și susținute a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem, fără legătură cu terapia cu inhibitor al ECA, pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării unui inhibitor al ECA.

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat anterior angioedem facial, iar concentrațiile plasmatiche ale esterazei C-1 erau în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus tomografie computerizată abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele au dispărut după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

Administrarea concomitentă de perindopril cu sacubitril/valsartan este contraindicată, din cauza creșterii riscului de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu inhibitor ECA.

#### Insuficiență hepatică:

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă administrarea inhibitorului ECA și să fie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.8).

#### Rasă:

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

#### Tuse:

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

#### Hiperkaliemie:

Creșteri ale kaliemiei au fost observate la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei sunt insuficiența renală, degradarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu precum și de administrarea concomitentă a altor medicamente asociate cu creșteri ale potasemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanți ai receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare cu conținut de potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar nivelul seric de potasiu și funcția renală trebuie monitorizate. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, administrarea trebuie făcută cu precauție și kaliemia trebuie monitorizată frecvent (vezi pct. 4.5).

#### Administrare concomitentă cu litiu:

Administrarea concomitentă de litiu cu perindoprilul nu este, de obicei, recomandată (vezi pct. 4.5).

#### Administrare concomitentă cu medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu:

În general, nu se recomandă administrarea concomitentă a perindoprilului cu medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

#### Blocare dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că asocierea unui inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocarea dublă a SRAA prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă blocarea dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie realizată numai sub supravegherea specialistului și trebuie supravegheate frecvent funcția renală, electroliții și tensiunea arterială.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină II nu trebuie asociați la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Asociere cu blocante ale canalelor de calciu, antiaritmice din clasa I și antihipertensive cu acțiune centrală:

În general, nu se recomandă asocierea bisoprololului cu blocante ale canalelor de calciu de tip verapamil sau diltiazem, cu antiaritmice din clasa I și cu antihipertensive cu acțiune centrală (vezi pct. 4.5).

#### Întreruperea tratamentului:

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu un beta-blocant, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică, deoarece aceasta poate determina agravarea tranzitorie a afecțiunii cardiace. Dozele trebuie scăzute treptat, utilizând componentele individuale, ideal pe o perioadă de două săptămâni; în același timp, dacă este necesar, poate fi început tratamentul de substituție.

#### Bradycardie:

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă în repaus scade sub 50-55 bătăi pe minut, iar pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, doza de Scaliant trebuie scăzută treptat, utilizând componentele individuale și cu menținerea unei doze adecvate de bisoprolol.

#### Bloc AV de gradul 1:

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu bloc AV de gradul 1.

#### Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

#### Angină Prinzmetal:

Au fost observate cazuri rare de vasospasm coronarian. Cu toate că bisoprololul are o selectivitate beta-1 ridicată, atacurile de angină nu pot fi excluse complet când se administrează bisoprolol pacienților cu angină Prinzmetal.

#### Insuficiență renală:

În caz de insuficiență renală, doza zilnică de Scaliant trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Supravegherea medicală de rutină la acești pacienți include monitorizarea creatininemiei și a potasemiei (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială ce poate să apară după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate duce la alte afectări ale funcției renale. Insuficiența renală acută, de obicei reversibilă, a fost raportată în această situație.

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este probabilă, în special, la pacienți cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și cu ajustarea atentă a dozelor. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor ce contribuie la situațiile descrise mai sus, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament.

Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară pre-existentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală pre-existentă. Poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a administrării perindoprilului.

#### Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală severă de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Pierderea funcției renale poate să apară numai cu modificări minore ale creatininei serice chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

#### Transplant renal:

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea de perindopril arginină la pacienți cu transplant renal recent.

#### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

La pacienții care efectuează ședințe de dializă în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare, tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, au fost raportate reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

#### Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL):

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) au avut reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

#### Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenopteră) au prezentat reacții anafilactoide. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost întrerupt temporar, dar au reapărut după realuarea inadecvată a administrării.

Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate crește atât sensibilitatea la alergeni, cât și severitatea reacțiilor anafilactoide. Administrarea de adrenalină poate să nu aibă întotdeauna efectul terapeutic urmărit.

#### Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de collagen, care urmează tratament imunosupresor, utilizează concomitent alopurinol sau procainamidă sau la care există o asocieră a acestor factori de risc, în special dacă există o afectare preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, dureri în gât, febră).

#### Bronhospasm (Astm bronșic, afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii):

La pacienții cu astm bronșic sau cu alte afecțiuni pulmonare obstructive simptomatice se poate recomanda administrarea concomitentă de bronhodilatatoare. Uneori se poate constata o creștere a rezistenței căilor respiratorii la pacienții cu astm bronșic, ceea ce impune creșterea dozei de beta<sub>2</sub>-stimulante.

#### Pacienți cu diabet zaharat:

Se recomandă precauție la administrarea Sciant pacienților cu diabet zaharat și cu fluctuații mari ale valorilor glicemiei. Simptomele de hipoglicemie pot fi mascate de tratamentul cu beta-blocante.

#### Restricții alimentare stricte:

Se recomandă precauție la pacienții cu restricții alimentare stricte.

#### Arteriopatii periferice:

Beta-blocantele pot determina agravarea simptomelor, mai ales la începutul tratamentului.

#### Anestezie:

La pacienții cărora urmează să li se efectueze anestezie generală, beta-blocantele reduc incidența apariției aritmiilor și ischemiei miocardice pe parcursul inducției și intubației și în perioada postoperatorie. Se recomandă menținerea acțiunii simpatolitice la nivelul receptorilor beta și în perioada preoperatorie. Medicul anestezist trebuie avizat asupra tratamentului cu beta-blocante, deoarece există riscul de interacțiuni cu alte medicamente ce pot determina bradiaritmii, atenuarea tahicardiei reflexe și scăderea capacității reflexe de a compensa pierderea de sânge. Cu toate acestea, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înaintea intervenției chirurgicale, aceasta se va face treptat, urmând a se opri complet cu 48 ore înaintea anesteziei.

La pacienții cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală importantă sau în timpul anesteziei cu medicamente care pot produce hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că este determinată de acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

#### Psoriazis:

Pacienților cu psoriazis (actual sau în antecedente) li se vor administra beta-blocante doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc.

#### Feocromocitom:

La pacienții cu feocromocitom cunoscut sau suspectat, bisoprololul trebuie administrat întotdeauna în asociere cu un alfa-blocant.

#### Tireotxicoză:

Simptomele tireotxicozei pot fi mascate de tratamentul cu bisoprolol.

#### Aldosteronism primar:

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea acestui medicament.

#### Sarcina:

În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență cardiacă:

Nu există experiență terapeutică în ceea ce privește tratamentul cu bisoprolol al insuficienței cardiace la pacienții cu următoarele afecțiuni:

- diabet zaharat insulino-dependent (tip I),
- afectare severă a funcției renale,
- afectare severă a funcției hepatice,
- cardiomiopatie restrictivă,
- boli cardiace congenitale,
- afectări valvulare organice, semnificative hemodinamic,
- infarct miocardic în decursul ultimelor 3 luni.

#### Excipienți

Conținut de sodiu:

Scaliant conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost observate interacțiuni între bisoprolol și perindopril într-un studiu privind interacțiunile realizat la voluntari sănătoși. Mai jos sunt furnizate doar informațiile cu privire la interacțiunile cu alte medicamente cunoscute din utilizarea în monoterapie a fiecărei substanțe active.

#### *Medicamente care cresc riscul de angioedem:*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

*Medicamente care produc hiperkaliemie:*

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Scaliant poate apărea hiperkaliemie. Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, antiinflamatoare nesteroidiene neselective, heparină, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și clotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum este amiloridul. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente crește riscul de apariție a hiperkaliemiei. Prin urmare, nu se recomandă combinarea Scaliant cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

**Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)**

*Aliskiren:*

Tratamentul concomitent cu Scaliant și aliskiren este contraindicat la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală din cauza riscului de hiperkaliemie, de agravare a disfuncției renale și de creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

*Tratamente extracorporeale:*

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate electronegativ, cum este dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu, membrane din poliacrilonitril) și afereza LDL cu dextranulfat, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este absolut necesar se poate lua în considerare utilizarea unei membrane de dializă de alt tip sau administrarea unei alte clase de medicamente antihipertensive.

**Administrări concomitente nerecomandate**

**Determinate de bisoprolol**

*Antihipertensive cu acțiune centrală cum sunt clonidina și alte medicamente (de exemplu, metildopa, moxonidină, rilmenidină):*

Asocierea cu antihipertensive cu acțiune centrală poate duce la agravarea insuficienței cardiace prin scăderea tonusului simpatic central (reducerea frecvenței cardiace și a debitului cardiac și vasodilatație). Întreruperea bruscă a tratamentului, mai ales înainte de scăderea treptată a dozei de beta-blocant, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale de rebound.

*Medicamente antiaritmice din clasa I (de exemplu, chinidină, disopiramidă, lidocaină, fenitoină, flecainidă, propafenonă):*

Pot determina potențarea efectului asupra perioadei de conducere atrio-ventriculară și creșterea efectului inotrop negativ.

*Blocante ale canalelor de calciu de tip verapamil și, în mai mică măsură, de tip diltiazem:*

Efect negativ asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții cărora li se administrează beta-blocante poate determina hipotensiune arterială severă și bloc atrioventricular.

**Determinate de perindopril**

*Aliskiren:*

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.



*Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină:*

Datele din studii clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și agravarea disfuncției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării disfuncției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.

*Estramustină:*

Risc de creștere a incidenței reacțiilor adverse, cum este angioedemul.

*Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid,...), săruri de potasiu:*

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiența renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei).

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu medicamentele mai sus menționate nu este recomandată (vezi pct 4.4). Dacă, cu toate acestea, administrarea concomitentă este recomandată, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei.

*Litiu:*

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de perindopril și litiu nu este recomandată dar, dacă acest lucru se dovedește a fi necesar, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

**Administrări concomitente care necesită prudență deosebită**

**Determinate de bisoprolol și perindopril**

*Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale):*

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament concomitent și în special la pacienți cu insuficiență renală.

Administrarea concomitentă a bisoprololului cu insulină sau antidiabetice orale poate crește efectul de scădere a glicemiei. Blocarea receptorilor beta-adrenergici poate masca simptomele hipoglicemiei.

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g/zi):*

Administrarea concomitentă a Scaliant cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective) poate reduce efectul antihipertensiv al bisoprololului și perindoprilului.

În plus, utilizarea simultană a inhibitorilor ECA și AINS poate duce la creșterea riscului de agravare a disfuncției renale, inclusiv insuficiență renală acută și creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu afectare renală pre-existentă. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.

*Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:*

Administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive, vasodilatatoare (cum sunt nitroglicerina, alți nitrați sau alte vasodilatatoare) sau cu alte tratamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu, antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine) poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului și bisoprololului.

*Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice:*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu anumite medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice poate determina o scădere mai accentuată a valorilor tensiunii arteriale.

Administrarea concomitentă a bisoprololului cu medicamente anestezice poate determina atenuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de apariție a hipotensiunii arteriale.

*Simptomimetice:*

Medicamente beta-simpatomimetice (de exemplu, isoprenalină, dobutamină): administrarea concomitentă cu bisoprolol poate reduce efectul ambelor categorii de medicamente.

Simptomimetice cu acțiune asupra receptorilor beta-adrenergici și alfa-adrenergici (de exemplu, adrenalină, noradrenalină): administrarea concomitentă cu bisoprolol poate amplifica efectele vasoconstrictoare ale acestor substanțe mediate prin receptorii alfa-adrenergici, determinând creșterea tensiunii arteriale și exacerbarea claudicației intermitente.

Aceste fenomene apar mai frecvent în cazul beta-blocantelor neselective.

Simptomimeticele pot să scadă efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

### **Determinate de bisoprolol**

*Blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic, cum sunt felodipina și amlodipina:*

Administrarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială și nu poate fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare a funcției de pompă ventriculară la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

*Antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă):*

Efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară poate fi potențat.

*Medicamente parasimpatomimetice:*

Administrarea concomitentă poate crește perioada de conducere atrio-ventriculară și riscul de apariție a bradicardiei.

*Beta-blocante cu administrare topică (de exemplu, picături oftalmice pentru tratamentul glaucomului):*

Administrarea concomitentă poate determina potențarea efectelor sistemice ale bisoprololului.

*Glicozide cardiotonice:*

Scăderea frecvenței cardiace, creșterea perioadei de conducere atrio-ventriculară.

### **Determinate de perindopril**

*Baclofen:*

Efect antihipertensiv crescut. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozei de antihipertensiv, dacă este necesar.

*Diuretice care nu economisesc potasiu:*

Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA.

Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

*Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă):*

Administrare concomitentă de eplerenonă și spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasele II-IV NYHA, cu fracție de ejeecție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte începerii tratamentului asociat trebuie verificată absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi lunar.

### **Administrări concomitente care trebuie luate în considerare**

#### **Determinate de bisoprolol**

*Meflochină:*

Crește riscul de apariție a bradicardiei.

*Inhibitori de monoaminoxidază (cu excepția IMAO-B):*

Creșterea efectului hipotensiv al beta-blocantelor, precum și a riscului de apariție a crizelor hipertensive.

#### **Determinate de perindopril**

*Aur:*

Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem tranzitor al feței și gâtului, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina:

Pe baza datelor disponibile despre componentele individuale, Scaliant nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

***Bisoprolol***

Bisoprololul are efecte farmacologice care pot determina efecte nocive asupra sarcinii și/sau fătului sau nou-născutului [perfuzie placentară redusă asociată cu încetinire a creșterii, deces intrauterin al fătului, avort spontan sau travaliu prematur, și reacții adverse (de exemplu, hipoglicemie, bradicardie) ce pot apărea și la făt și nou-născut]. Dacă tratamentul cu beta-blocante este necesar, se preferă utilizarea blocantelor beta<sub>1</sub>-selective.

Bisoprololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este neapărat necesar. În aceste situații, se recomandă monitorizarea fluxului sanguin utero-placentar și a creșterii fetale. În cazul apariției efectelor nocive asupra sarcinii sau fătului, se recomandă a se lua în considerare posibilitatea unui tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție.

Simptomele de hipoglicemie și bradicardie sunt de așteptat, în general, în primele 3 zile.

***Perindopril***

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate, ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină, nu sunt concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere

ușoară a acestui risc. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacienții care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate (reducere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați strict pentru hipotensiune arterială (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea:

Scaliant nu este recomandat în timpul alăptării.

Nu se cunoaște dacă bisoprololul se excretă în laptele uman. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în timpul administrării de bisoprolol.

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea de perindopril și sunt de preferat tratamente alternative, cu profiluri de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

#### Fertilitate:

Nu există date clinice cu privire la efectele asupra fertilității după administrarea Scaliant.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Scaliant nu are influență directă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje dar, la unii pacienți, pot să apară reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau după modificarea tratamentului, precum și în asociere cu consumul de alcool etilic. În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță:

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru bisoprolol includ cefalee, amețeli, agravare a insuficienței cardiace, hipotensiune arterială, senzație de rece la nivelul extremităților, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație, astenie și fatigabilitate.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și observate în urma tratamentului cu perindopril includ cefalee, amețeli, vertij, parestezii, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație, disgeuzie, dispepsie, erupții cutanate, prurit, crampe musculare și astenie.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață a bisoprololului sau perindoprilului administrate în monoterapie și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, astfel:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Bisoprolol	Perindopril

<b>Infecții și infestări</b>	Rinită	Rare	Foarte rare
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Pancitopenie	-	Foarte rare
	Leucopenie	-	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct 4.4)	-	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienți cu deficit congenital de G-6-PDH	-	Foarte rare
<b>Tulburări endocrine</b>	Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)	-	Rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Mai puțin frecvente*
	Hiperkalemie, reversibilă după întreruperea tratamentului	-	Mai puțin frecvente*
	Hiponatremie	-	Mai puțin frecvente*
<b>Tulburări psihice</b>	Tulburări de dispoziție	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Coșmaruri, halucinații	Rare	-
	Confuzie	-	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee**	Frecvente	Frecvente
	Amețeli**	Frecvente	Frecvente
	Vertij	-	Frecvente
	Disgeuzie	-	Frecvente
	Parestezie	-	Frecvente
	Somnolență	-	Mai puțin frecvente*
	Sincope	Rare	Mai puțin frecvente*
<b>Tulburări oculare</b>	Tulburări de vedere	-	Frecvente
	Secreție lacrimală redusă (a se avea în vedere dacă pacientul poartă lentile de contact)	Rare	-
	Conjunctivită	Foarte rare	-
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Tinitus	-	Frecvente
	Tulburări de auz	Rare	-

<b>Tulburări cardiace</b>	Palpitații	-	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente*
	Bradycardie	Foarte frecvente	-
	Agravare a insuficienței cardiace	Frecvente	-
	Tulburări de conducere AV	Mai puțin frecvente	-
	Aritmii	-	Foarte rare
	Angină pectorală	-	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipertensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială și manifestări asociate cu hipotensiunea arterială	Frecvente	Frecvente
	Senzație de rece sau amorțeală la nivelul extremităților	Frecvente	-
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	-
	Vasculită	-	Mai puțin frecvente*
	Bufeuri	-	Rare*
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipertensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Tuse	-	Frecvente
	Dispnee	-	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	-	Foarte rare
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente
	Greață	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Frecvente
	Dispepsie	-	Frecvente
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	-	Foarte rare

<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Rare	Foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupecie cutanată tranzitorie	-	Frecvente
	Prurit	-	Frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente
	Urticarie	-	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	-	Mai puțin frecvente*
	Pemfigus	-	Mai puțin frecvente*
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate (prurit, eritem facial tranzitoriu, erupție cutanată tranzitorie și angioedem)	Rare	-
	Agravarea psoriazisului	-	Rare*
	Eritem polimorf	-	Foarte rare
	Alopecie	Foarte rare	-
Beta-blocantele pot produce sau agrava psoriazisul sau pot determina erupții cutanate asemănătoare psoriazisului	Foarte rare	-	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Crampe musculare	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	-
	Artralgi	-	Mai puțin frecvente*
	Mialgii	-	Mai puțin frecvente*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	-	Rare
	Anurie/Oligurie	-	Rare*
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncție erectilă	Rare	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente	-
	Dureri toracice	-	Mai puțin frecvente*

	Stare generală de rău	-	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	-	Mai puțin frecvente*
	Febră cu valori mari	-	Mai puțin frecvente*
<b>Investigații diagnostice</b>	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare	Rare
	Creștere a bilirubinemiei	-	Rare
	Creștere a trigliceridemiei	Rare	-
	Scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului(vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Căderi	-	Mai puțin frecvente*

\* Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

\*\*Aceste simptome apar în special la începutul tratamentului. Simptomele sunt în general ușoare și dispar după 1-2 săptămâni.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Scaliant la om.

### ***Bisoprolol***

#### Simptome:

În general, semnele cele mai frecvente care pot apărea după supradozajul cu un beta-blocant sunt bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, insuficiență cardiacă acută și hipoglicemie. Până în prezent au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu bisoprolol (doza maximă fiind de 2000 mg) la pacienți cu hipertensiune arterială și/sau cardiopatie ischemică; la acești pacienți s-a constatat bradicardie și/sau hipotensiune arterială; toți pacienții au avut o evoluție favorabilă. Există o variație inter-individuală mare în ceea ce privește sensibilitatea pacienților la o doză unică mare de bisoprolol, iar pacienții cu insuficiență cardiacă sunt probabil foarte sensibili.

#### Abordare terapeutică:

În caz de supradozaj, se recomandă întreruperea tratamentului cu bisoprolol și instituirea unui tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Date insuficiente sugerează că bisoprololul se elimină greu prin dializă. Pe baza efectelor farmacologice cunoscute și a recomandărilor valabile pentru alte beta-blocante, se recomandă aplicarea următoarelor măsuri generale, sub supraveghere clinică:



*Bradycardie*: se administrează atropină intravenos. În caz de răspuns inadecvat, se poate administra cu prudență isoprenalină sau o altă substanță cu proprietăți cronotrop pozitive. În anumite situații poate fi necesară inserția transvenoasă a unui stimulator cardiac.

*Hipotensiune arterială*: se administrează intravenos lichide și vasopresoare. Poate fi utilă și administrarea intravenoasă de glucagon.

*Bloc AV (de gradul II sau III)*: pacienții trebuie monitorizați atent; li se va administra o perfuzie cu isoprenalină sau li se va implanta transvenos un stimulator cardiac.

*Agravare bruscă a insuficienței cardiace*: se administrează intravenos diuretice, medicamente cu efect inotrop, vasodilatatoare.

*Bronhospasm*: se instituie tratament bronhodilatator cu isoprenalină, substanțe beta<sub>2</sub>-simpatomimetice și/sau aminofilină.

*Hipoglicemie*: se administrează glucoză intravenos.

## ***Perindopril***

### Simptome:

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ai ECA pot să includă hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradycardie, amețeală, anxietate și tuse.

### Abordare terapeutică:

Abordarea terapeutică recomandată în caz de supradozaj constă în administrarea perfuzabilă intravenoasă de ser fiziologic. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu membrele inferioare ridicate. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II administrată în perfuzie și/sau administrare intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac extern este indicată pentru bradycardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, concentrațiile plasmatiche ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, alte combinații

Cod ATC: C09BX02.

### Mecanism de acțiune

#### ***Bisoprolol***

Bisoprololul este un blocant al receptorilor beta<sub>1</sub>-adrenergici, cu înaltă selectivitate, ce nu posedă activitate de stimulare intrinsecă și de stabilizare relevantă a membranei celulare. Prezintă doar o ușoară afinitate pentru receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici din musculatura netedă a bronhiilor și vaselor de sânge precum și pentru receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici implicați în reglarea metabolică. Prin urmare, bisoprololul nu are în general efecte la nivelul căilor respiratorii sau efecte metabolice induse de stimularea receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici. Selectivitatea beta<sub>1</sub> se menține și în afara intervalului de doze terapeutice.

#### ***Perindopril***

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei care transformă angiotensina I în angiotensină II (Enzima de Conversie a Angiotensinei - ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină II cu efecte vasoconstrictoare, determinând și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, într-o heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a cantității de angiotensină II din plasmă, care duce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului

kalicreină-kinină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și să fie responsabil parțial pentru anumite reacții adverse ale acestora (de exemplu, tuse). Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

### Efecte farmacodinamice

#### ***Bisoprolol***

Bisoprololul nu are efecte inotrope negative semnificative.

Efectul maxim al bisoprololului este atins după 3-4 ore de la administrare. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10-12 ore, acțiunea bisoprololului se menține timp de 24 ore. Efectul maxim al bisoprololului de reducere a tensiunii arteriale este atins în general după 2 săptămâni.

În cazul administrării acute la pacienți cu cardiopatie ischemică fără insuficiență cardiacă cronică, bisoprololul scade frecvența cardiacă și volumul bătaie, reducând astfel debitul cardiac și consumul de oxigen. În cazul administrării cronice, scade rezistența periferică inițial crescută. Reducerea activității reninei plasmatică este propusă ca mecanism de acțiune ce stă la baza efectului antihipertensiv al beta-blocantelor.

Bisoprololul reduce răspunsul simpato-adrenergic prin blocarea receptorilor beta-adrenergici cardiaci. Aceasta duce la scăderea frecvenței cardiace și contractilității, determinând reducerea consumului de oxigen la nivelul miocardului, ceea ce reprezintă efectul scontat în caz de angină pectorală asociată cardiopatiei ischemice preexistente.

#### ***Perindopril***

##### *Hipertensiune arterială:*

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența arterială periferică, ceea ce determină scăderea tensiunii arteriale. Ca rezultat, crește fluxul sanguin periferic, fără influență asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata filtrării glomerulare (RFG) rămâne, de obicei, nemodificată.

##### *Insuficiență cardiacă:*

Perindoprilul reduce activitatea cardiacă prin scăderea presarcinii și postsarcinii.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### ***Bisoprolol***

În total, 2647 pacienți au fost incluși în studiul CIBIS II: 83% (n = 2202) aveau insuficiență cardiacă Clasa III NYHA, iar 17% (n = 445) insuficiență cardiacă clasa IV NYHA. Aceștia aveau insuficiență cardiacă sistolică simptomatică stabilă (fracția de ejeție <35%, demonstrată ecocardiografic). Mortalitatea totală a scăzut de la 17,3 % la 11,8% (o scădere relativă de 34%). De asemenea, s-a mai constatat o scădere a cazurilor de moarte subită (la 3,6 % față de 6,3 %, cu o scădere relativă de 44 %) și o scădere a numărului de agravări ce necesită internare în spital (la 12% față de 17,6%, cu o scădere relativă de 36%). La final, s-a observat și o îmbunătățire semnificativă a statusului funcțional conform clasificării NYHA. În timpul inițierii treptate a tratamentului cu bisoprolol, s-au raportat internări în spital pentru bradicardie (0,53%), hipotensiune arterială (0,23%) și decompensare acută (4,97%), dar aceste cazuri nu au fost mai frecvente comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (respectiv 0%, 0,3% și 6,74%). Numărul accidentelor vasculare cerebrale letale sau dizabilitante în timpul perioadei de studiu a fost de 20 în grupul de tratament cu bisoprolol și de 15 în grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul CIBIS III a urmărit 1010 pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani, cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (insuficiență cardiacă cronică clasa II sau III NYHA) și fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$ , netratați anterior cu inhibitori ai ECA, beta-blocante sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină. Pacienții au fost tratați cu bisoprolol și enalapril în asociere, timp de 6 până la 24 luni, după o perioadă inițială de 6 luni în care li s-a administrat fie bisoprolol, fie enalapril.

Atunci când bisoprololul a fost utilizat ca tratament în timpul perioadei inițiale de 6 luni, s-a înregistrat o tendință mai mare de agravare a insuficienței cardiace cronice. Non-inferioritatea strategiei de administrare inițială a bisoprololului față de strategia de administrare inițială a enalaprilului nu a fost dovedită în analiza per protocol, deși ambele strategii de inițiere a tratamentului insuficienței cardiace cronice (ICC) au arătat la finalul studiului procente similare ale rezultatului final compozit alcătuit din deces și spitalizare (32,4% în grupul cu administrare inițială de bisoprolol față de 33,1% în grupul cu administrare inițială de enalapril, în populația per protocol). Studiul demonstrează că bisoprololul poate fi administrat și la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată.

## ***Perindopril***

### *Hipertensiune arterială:*

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența arterială periferică, ceea ce determină scăderea tensiunii arteriale. Ca rezultat, crește fluxul sanguin periferic, fără influență asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata filtrării glomerulare (RFG) rămâne, de obicei, nemodificată.

Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține pe o perioadă de cel puțin 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de administrarea dozei următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale este rapidă. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că, la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie:lumen din arterele mici.

Terapia asociată cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic aditiv. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și o tiazidă scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

### *Insuficiență cardiacă:*

Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

- scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng și ventriculului drept;
- scăderea rezistenței vasculare periferice totale;
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indexului cardiac.

În studii comparative, prima administrare a dozei de 2,5 mg de perindopril arginină la pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată nu a fost asociată cu o scădere semnificativă a tensiunii arteriale, în comparație cu placebo.

### *Pacienți cu boală coronariană stabilă:*

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, desfășurat pe o durată de 4 ani.

În studiu au fost incluși 12218 pacienți cu vârsta peste 18 ani, randomizați, cărora li s-a administrat perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) (n=6110) sau placebo (n=6108).

Studiul populațional a evidențiat boală coronariană fără niciun simptom clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. Majoritatea pacienților au utilizat medicația de studiu concomitent cu terapia convențională incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic non-lethal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) o dată pe zi a determinat o reducere absolută

semnificativă a criteriului final de evaluare cu 1,9% (reducere relativă a riscului cu 20%, (ÎÎ 95% [ 9,4; 28,6] -  $p < 0,001$ ).

La pacienții cu istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzătoare unei reduceri relative a riscului (RRR) de 22,4% (ÎÎ 95% [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) în apariția evenimentelor, în comparație cu placebo.

Într-un subgrup de pacienți tratați cu beta-blocante din studiul EUROPA, definit într-o analiză post-hoc, adăugarea perindoprilului la tratamentul cu beta-blocante ( $n=3789$ ) a demonstrat o scădere absolută semnificativă de 2,2% a criteriului principal de evaluare compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic non-letal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes (reducere relativă a riscului de 24%, ÎÎ 95% [9,5; 36,4]), comparativ cu administrarea beta-blocantelor în monoterapie, fără perindopril ( $n=3745$ )

*Date provenite din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocierie cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ.

VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, și pentru alți inhibitori ai ECA și alți blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării de aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Copii și adolescenți:*

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Scaliant la copii și adolescenți.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Scaliant la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proporția și durata absorbției bisoprololului și perindoprilului din compoziția Scaliant nu sunt semnificativ diferite de proporția și durata absorbției bisoprololului, respectiv, perindoprilului din comprimatele care conțin o singură substanță activă.

## ***Bisoprolol***

### Absorbție

Bisoprololul este absorbit aproape complet (>90%) din tractul gastro-intestinal și, datorită metabolizării reduse la nivelul primului pasaj hepatic (aproximativ 10%), are o biodisponibilitate de aproximativ 90% după administrarea orală.

### Distribuție

Volumul de distribuție este de 3,5 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice a bisoprololului este de aproximativ 30%.

### Metabolizare și eliminare

Bisoprololul este eliminat din organism prin două căi: 50% este metabolizat la nivel hepatic în metaboliți inactivi care sunt eliminați apoi prin rinichi, iar restul de 50% este eliminat tot pe cale renală sub formă nemetabolizată. Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10-12 ore îi conferă un efect de 24 de ore după o singură administrare zilnică.

### Grupe speciale de pacienți

Cinetica bisoprololului este liniară și independentă de vârstă.

Deoarece eliminarea se realizează în proporții egale pe cale renală și hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu disfuncție hepatică sau insuficiență renală. Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cu disfuncție hepatică sau insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (clasa III NYHA), concentrațiile plasmatice ale bisoprololului sunt mai mari și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai lung, în comparație cu subiecții sănătoși. Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru este de  $64 \pm 21$  ng/ml în cazul utilizării unei doze zilnice de 10 mg, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de  $17 \pm 5$  ore.

## ***Perindopril***

### Absorbție

Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este egal cu 1 oră.

### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul nelegat. Legarea de proteinele plasmatice a perindoprilatului este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar această legare este dependentă de concentrația plasmatică.

### Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din doza de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat și, prin urmare, scade și biodisponibilitatea, de aceea perindoprilul – sare de arginină trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

### Liniaritate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

### Grupe speciale de pacienți:

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la pacienții vârstnici și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Este de dorit ca ajustarea dozei în insuficiența renală să se facă în funcție de gradul de afectare renală (clearance al creatininei).

Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 70 ml/min.

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Bisoprolol*

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, bisoprololul nu a demonstrat niciun efect asupra fertilității sau asupra funcției de reproducere, în general.

Similar altor beta-blocante, bisoprololul utilizat în doze mari prezintă toxicitate maternă (scăderea aportului alimentar și scădere în greutate) și toxicitate embrio-fetală (creșterea incidenței resorbțiilor, scăderea greutății puiului la naștere, întârzierea dezvoltării psihice), dar nu s-a demonstrat a fi teratogen.

#### *Perindopril*

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (efectuate la șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au evidențiat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și malformații congenitale la rozătoare și iepure; au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Atât la șobolanii masculi, cât și la femelele de șobolan, fertilitatea nu a fost afectată.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece.

#### Evaluarea riscului asupra mediului (ERM):

Scaliant conține substanțe active cunoscute, bisoprolol și perindopril. Scaliant va fi prescris ca terapie de substituție pentru comprimatele de bisoprolol și perindopril administrate separat, în doze similare, astfel încât nu se va înregistra o creștere a expunerii asupra mediului.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină PH 102

Carbonat de calciu

Amidon de porumb pregelatinizat

Amidonglicolat de sodiu tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

#### *Film:*

Glicerol

Hipromeloză

Macrogol 6000

Stearat de magneziu  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon din polipropilenă a 10 comprimate filmate: 24 luni.  
Flacon din polipropilenă a 28 sau 30 comprimate filmate: 30 luni.  
Flacon din polietilenă de înaltă densitate a 100 comprimate filmate: 30 luni.

Flacon cu 10 comprimate filmate: Scaliant trebuie utilizat în decurs de 20 zile de la prima deschidere a flaconului.

Flacon cu 28 sau 30 comprimate filmate: Scaliant trebuie utilizat în decurs de 60 zile de la prima deschidere a flaconului.

Flacon cu 100 comprimate filmate: Scaliant trebuie utilizat în decurs de 100 zile de la prima deschidere a flaconului.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare sau manipulare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon cu 10, 28 sau 30 comprimate filmate: flacon din polipropilenă de culoare albă, prevăzut cu reductor de debit din polietilenă de joasă densitate și capac opac de culoare albă ce conține desicant.

Flacon cu 100 comprimate filmate: flacon din polietilenă de înaltă densitate, prevăzut cu capac din polipropilenă ce conține desicant.

Cutie cu 1 flacon a 10, 28, 30 sau 100 comprimate filmate.

Cutie cu 3 flacoane a 28 sau 30 comprimate filmate.

Cutie cu 4 flacoane a 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,  
Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13658/2021/01-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2018

Data reînnoirii autorizației: Ianuarie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.