

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Scaliant, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 4,24 mg bisoprololu) oraz 10 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowo-beżowa, podłużna, dwuwarstwowa tabletki powlekana z rowkiem ułatwiającym dzielenie, o długości 9,8 mm i szerokości 5,4 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „ ” po jednej stronie i „5/10” po drugiej stronie.

Tabletkę produktu Scaliant, 5 mg + 10 mg, z rowkiem ułatwiającym dzielenie, można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Scaliant jest wskazany jako leczenie zastępujące w nadciśnieniu tętniczym i (lub) stabilnej chorobie wieńcowej (u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i (lub) rewaskularyzacją) u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, podawanych jednocześnie w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykła dawka to jedna tabletki raz na dobę.

Pacjenci powinni pozostawać w stabilnym stanie osiągniętym za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, stosowanych w dawkach na tym samym poziomie przez przynajmniej 4 tygodnie. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii.

Pacjenci ustabilizowani za pomocą 2,5 mg bisoprololu i 5 mg peryndoprylu: połowa tabletki 5 mg + 10 mg raz na dobę.

Jeśli jest wymagana zmiana dawkowania, dostosowanie dawek należy przeprowadzić z użyciem poszczególnych składników.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zalecaną dawkę produktu leczniczego Scaliat 5 mg + 10 mg należy określić na podstawie klirensu kreatyniny, jak to przedstawiono w poniższej tabeli 1.

Tabela 1: dostosowanie dawkowania w zaburzeniu czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową
$Cl_{CR} \geq 60$	Półowa tabletki produktu Scaliat 5 mg + 10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników.

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Scaliat należy podawać w zależności od czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Scaliat u dzieci i młodzieży. Brak jest dostępnych danych. Dlatego też nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletkę Scaliat należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekomensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożyłnej terapii inotropowej.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stosowania rozrusznika serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok węzłowo-przedsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4).
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Scialiant z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, związane z każdym składnikiem preparatu, dotyczą produktu Scialiant.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobą naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawianie leku, za pomocą poszczególnych składników.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia.

W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Scialiant. Terapia beta-adrenolitykiem musi być kontynuowana. Należy rozpocząć odpowiednie monitorowanie pacjenta i prowadzić je aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może spowodować zgon. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko zgłaszano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego; objawy ustępowały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z litem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, lekami przeciwartmicyznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwartmicyznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania terapii beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca.

Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, z użyciem poszczególnych składników, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze.

Bradykardia

Jeśli podczas leczenia, częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń na minutę i u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę produktu Scaliant z użyciem poszczególnych składników, stosując odpowiednią dawkę bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Dławica Prinzmetala

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę oraz czas trwania napadów bólu dławicowego u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Stosowanie selektywnych β_1 -adrenolityków jest możliwe w łagodnych postaciach choroby, pod warunkiem, że podaje się je z lekami rozkurczającymi naczynia.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową produktu Scaliant należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) peryndoprylem.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Przeszczepienie nerki

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z arginina u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (*high flux*) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może nasilać wrażliwość pacjenta na alergen oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie epinefryną nie zawsze powoduje oczekiwane działanie terapeutyczne.

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek.

U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które w pewnych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli u takich pacjentów stosuje się peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych; pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzającą oskrzela. Niekiedy, gdy u pacjentów z astmą stosuje się beta-adrenolityki, może dochodzić do zwiększenia oporu dróg oddechowych, z tego względu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta₂.

Pacjenci z cukrzycą

Należy zachować ostrożność, gdy Scaliant stosuje się u pacjentów z cukrzycą z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii.

Ścisła głódówka

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą głódówkę.

Zarostowa choroba tętnic obwodowych

Beta-adrenolityki mogą nasilać objawy, zwłaszcza na początku terapii.

Znieczulenie

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość wystąpienia arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia oraz intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli jest potrzeba odstawienia beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

U pacjentów poddanych rozległemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu za pomocą środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i uważa się że wynika ono z tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów.

Łuszczyca

Beta-adrenolityki należy podawać pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z rozpoznany lub podejrzewany guz chromochłonny nadnerczy bisoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa.

Nadczynność tarczycy

W czasie leczenia bisoprololem mogą być maskowane objawy nadczynności tarczycy.

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Ciąża

Jeśli nie uzna się kontynuacji terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Gdy rozpozna się ciążę, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Niewydolność serca

Nie ma doświadczenia terapeutycznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typu I);
- ciężkie zaburzenie czynności nerek;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzona wada serca;
- hemodynamicznie istotna wada zastawek;
- zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji między bisoprololem i peryndoprylem w badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym u zdrowych ochotników. Informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, znane dla poszczególnych substancji czynnych, przedstawiono poniżej.

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek jednoczesne leczenie produktem Scaliant i aliskirenem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemii, pogorszenie czynności nerek oraz zwiększenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne hamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane

Związane z bisoprololem

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)

Może być nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści wapnia typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu

Ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylnie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego.

Związane z peryndoprylem

Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków, ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne).

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi powyżej lekami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz niżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu

z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Związane z bisoprololem i peryndoprylem

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie zmniejszające stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę

Jednoczesne podanie produktu Scaliant z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i niewybiórczymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu i peryndoprylu.

Dodatkowo, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne (takimi jak glicerolu triazotan, inne azotany lub inne środki rozszerzające naczynia) lub z innymi lekami, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko hipotensyjnego działania peryndoprylu i bisoprololu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpowietrzne/ środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z pewnymi środkami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz lekami przeciwpowietrznymi może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu ze środkami znieczulającymi może prowadzić do odruchowej tachykardii i zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): skojarzenie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych środków.

Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna): skojarzenie z bisoprololem może ujawnić działanie tych środków zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Związane z bisoprololem

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina

Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego i nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron)

Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)

Jednoczesne stosowanie może nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Glikozydy naparstnicy

Zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Związane z peryndoprylem

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkowanie leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nie oszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać.

W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenia kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:

w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca od II do IV klasy (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko

hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej bieguncie).

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające rozważenia

Związane z bisoprololem

Meflochina

Zwiększa się ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B)

Nasilenie działania hipotensyjnego beta-adrenolityków, ale także zwiększenie ryzyka przełomu nadciśnieniowego.

Związane z peryndoprylem

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).

Sole złota

Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłeczian), stosowanymi w iniekcji, oraz jednoczesnemu leczeniu inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W oparciu o istniejące dane dotyczące poszczególnych składników, produkt Scaliant nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży oraz jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Bisoprolol

Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód albo noworodka [u płodu lub noworodka może wystąpić zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko, związane z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem oraz

działaniami niepożądanymi (np. hipoglikemią i bradykardią)]. Jeśli jest konieczne leczenie beta-adrenolitykami, zaleca się stosowanie selektywnych beta₁-adrenolityków.

Bisoprololu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli leczenie bisoprololem uważa się za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza.

Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują na ogół w pierwszych trzech dobach życia.

Peryndopryl

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nieznacznego zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy zostanie rozpoznana ciąża, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz także punkt 5.3. Jeśli nastąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Produktu Scaliant nie zaleca się podczas laktacji.

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, podczas podawania bisoprololu, nie zaleca się karmienia piersią.

Ponieważ nie ma informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Scaliant.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Scaliant nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie terapii, albo w przypadku spożycia alkoholu. Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, osłabienie i zmęczenie.

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zaburzenie smaku, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni i osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub peryndoprylu, stosowanych oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie z następującymi częstościami 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Bisoprolol	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	-	Bardzo rzadko
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Splątanie	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy**	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**	Często	Często

	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Zaburzenie smaku	-	Często
	Parestezje	-	Często
	Senność	-	Niezbyt często*
	Omdlenie	Rzadko	Niezbyt często*
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	-	Często
	Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Często
	Zaburzenia słuchu	Rzadko	-
Zaburzenia serca	Palpitacje	-	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Nasilenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Arytmia	-	Bardzo rzadko
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Uczucie zimna lub drętwienia w kończynach	Często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	-
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka	Ból brzucha	Często	Często

i jelit	Zaparcie	Często	Często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie	-	Niezbyt często*
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka)	Rzadko	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Łysienie	Bardzo rzadko	-
	Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać łuszczycę albo wywoływać wysypkę łuszczycopodobną	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Ból stawów	-	Niezbyt często*
	Ból mięśni	-	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Zaburzenia potencji	Rzadko	-
Zaburzenia ogólne	Oslabienie	Często	Często

i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często*
	Gorączka	-	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Rzadko
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia trójglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

** Objawy te występowały zwłaszcza na początku leczenia. Są one zwykle łagodne i często przemijają w ciągu 1-2 tygodni.

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania produktu Scaliant u ludzi.

Bisoprolol

Objawy

Na ogół najczęstszymi spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka to 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, wykazujących bradykardię i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na lek. Z tego względu należy obowiązkowo rozpoczynać leczenie u tych pacjentów przez stopniowe zwiększanie dawki, zgodnie ze schematem przedstawionym w punkcie 4.2.

Leczenie

W przypadku przedawkowania, należy odstawić bisoprolol i wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego i zaleceń dla innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć następujące ogólne postępowanie.

Bradykardia: należy dożylnie podać atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może okazać się konieczne wszczęcie rozrusznika serca.

Niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylne podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjentów oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić rozrusznik serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo oraz środki rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

Peryndopryl

Objawy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk oraz kaszel.

Leczenie

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy zastosować elektrostymulację serca. Należy stale kontrolować reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny w innych kombinacjach.
Kod ATC: C09BX02

Mechanizm działania

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym adrenergiczne receptory β_1 , pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β_2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów β_2 związanych z regulacją metabolizmu. Z tego względu, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów β_2 . Jego selektywność względem receptorów β_1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych.

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (konwertaza angiotensyny - ACE). Konwertaza, czy też kininaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

Działanie farmakodynamiczne

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Bisoprolol osiąga maksymalne działanie 3-4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10-12 godzin, działanie bisoprololu utrzymuje się przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągnięte po 2 tygodniach leczenia.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i pojemność wyrzutową serca, a co za tym idzie - pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego, przez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu. Wywołuje to zmniejszenie częstości akcji serca i kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2 647 pacjentów. 83% pacjentów (n=2 202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% pacjentów (n=445) - niewydolność klasy IV wg NYHA. Pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii $\leq 35\%$).

Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie o 34%).

Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekomensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 pacjentów w grupie bisoprololu i u 15 pacjentów w grupie pacjentów placebo doszło do udaru zakończonego zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1 010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny II. Pacjenci byli leczeni w skojarzeniu z bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bądź bisoprololem bądź też enalaprylem.

Zauważono tendencję do większej częstości nasilenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowe 6 miesięcy bisoprololem. W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważnej początkowej terapii bisoprololem wobec enalaprylu, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem wobec 33,1% w grupie rozpoczynającej terapię od enalaprylu, populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.

Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja osiągana jest w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia („rebound”).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia krwionośne peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addytywnego.

Inhibitor ACE stosowany w połączeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, badanie EUROPA kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6 110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6 108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych.

Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawałów serca nie zakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędowego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka (RRR) o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędowego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).

W podgrupie pacjentów leczonych beta-adrenolitykami w badaniu EUROPA, zdefiniowanej w analizie *post-hoc*, dodanie peryndoprylu do beta-adrenolityków (n=3 789) wykazało istotne bezwzględne zmniejszenie o 2,2% złożonego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją (względne zmniejszenie ryzyka o 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) w porównaniu do grupy przyjmującej beta-adrenolityki bez peryndoprylu (n=3 745).

Dane z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Scaliant u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Scaliant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego, stabilnej choroby niedokrwiennej serca i przewlekłej niewydolności serca (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania bisoprololu oraz peryndoprylu przyjętych w produkcie Scaliant nie różnią się znacząco od szybkości i stopnia wchłaniania bisoprololu oraz peryndoprylu przyjętych w monoterapii.

Bisoprolol

Wchłanianie

Bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego; ze względu na mały efekt pierwszego przejścia przez wątrobę (około 10%), dostępność biologiczna leku po podaniu doustnym wynosi około 90%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwoma drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, co powoduje 24-godzinne działanie po przyjęciu dawki raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.

Ponieważ wydalanie odbywa się w takim samym stopniu przez wątrobę i przez nerki, nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u osób z zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolnością nerek. Nie badano właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe a okres półtrwania wydłużony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64 ± 21 ng/ml po podaniu dawki dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17 ± 5 godzin.

Peryndopryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, zależy jednak od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwiobiegu, to aktywny metabolit - peryndoprylat. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Peryndoprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 3 do 4 godzin. Pokarm zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a więc dostępność biologiczną; peryndopryl z arginina należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej podawanej rano przed posiłkiem.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem; okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, co powoduje, że stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 4 dni.

Liniowość

Wykazano zależność liniową między dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, także u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).

Peryndoprylat jest usuwany w czasie dializy, klirens wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani zdolności reprodukcyjne.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol wykazywał w dużych dawkach toksyczny wpływ na samice (zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz na zarodki lub płody (zwiększona częstość występowania resorpcji płodu, zmniejszenie masy pourodzeniowej potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogennie.

Peryndopryl

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Podczas długotrwałych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Produkt Scaliant zawiera znane substancje czynne: bisoprolol i peryndopryl. Scaliant będzie zalecany w zastępstwie preparatów zawierających poszczególne składniki - bisoprolol i peryndopryl, z tego względu ryzyko dla środowiska nie zwiększy się.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Wapnia węglan

Skrobia żelowana, kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Kroskarmeloza sodowa

Otoczka:

Glicerol

Hypromeloza

Makrogol 6000

Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Pojemnik do tabletek z PP zawierający 10 tabletek powlekanych: 24 miesiące.

Pojemnik do tabletek z PP zawierający 28 lub 30 tabletek powlekanych: 30 miesięcy.

Pojemnik do tabletek z HDPE zawierający 100 tabletek powlekanych: 30 miesięcy.

Pojemnik do tabletek zawierający 10 tabletek powlekanych

Po pierwszym otwarciu: 20 dni.

Pojemnik do tabletek zawierający 28 lub 30 tabletek powlekanych

Po pierwszym otwarciu: 60 dni.

Pojemnik do tabletek zawierający 100 tabletek powlekanych

Po pierwszym otwarciu: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik do tabletek zawierający 10, 28 lub 30 tabletek powlekanych: biały pojemnik do tabletek z PP z białym nieprzezroczystym korkiem z LDPE, ze zawierającym środek środkiem pochłaniającym wilgoć, z nakładką redukcyjną z LDPE.

Pojemnik do tabletek zawierający 100 tabletek powlekanych: pojemnik do tabletek z HDPE z korkiem z PP, zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Tekturowe pudełko zawierające 1 pojemnik z 10, 28, 30 lub 100 tabletkami powlekanymi.

Tekturowe pudełko zawierające 3 pojemniki, po 28 lub 30 tabletek powlekanych każdy.

Tekturowe pudełko zawierające 4 pojemniki, po 30 tabletek powlekanych każdy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.

ul. 17 Stycznia 45 D

02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2016

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

05/02/2018