POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg trda kapsula
Ena trda kapsula vsebuje 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,395 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida, 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina, in 5 mg bisoprololijevega fumarata, kar ustreza 4,24 mg bisoprolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg: trda želatinasta kapsula (dolžina približno 19 mm, premer približno 7 mm) s črnim odtisom „1“ na belem telesu z modro kapico, ki vsebuje eno belo filmsko obloženo tableto argininijevega perindoprilata/indapamida (kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata in 1,25 mg indapamida), 60 mg svetlo rumenkasto-zelenih filmsko obloženih granul s takojšnjim sproščanjem z amlodipinom (kar ustreza 5 mg amlodipina) in 60 mg belih do rahlo belih filmsko obloženih granul s takojšnjim sproščanjem z bisoprololijevim fumaratom (kar ustreza 5 mg bisoprololijevega fumarata).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg je indicirano kot nadomestno zdravljenje za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak z jemanjem perindoprila, indapamida, amlodipina in bisoprolola, ki jih sočasno jemljejo v enakem odmerku, vendar kot ločena zdravila.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli
Običajni odmerek je ena kapsula enkrat na dan zjutraj pred zajtrkom.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo opraviti s posameznimi učinkovinami.

Ob prekinitvi zdravljenja je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka posameznih učinkovin, saj lahko nenadna prekinitev zdravljenja z bisoprololom privede do pojava povratnega učinka.

Posebne populacije

Starejši (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)
Pri starejših je izločanje perindoprilata zmanjšano.

Starejše osebe se sme glede na delovanje ledvic zdraviti z zdravilom Quadrixam.

Ledvična okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4):
Običajni zdravniški pregledi bodo vključevali pogosto spremljanje kreatinina in kalija.

Pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–60 ml/min) je zdravilo Quadrixam kontraindicirano v odmerkih 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg.

Sočasna uporaba zdravila Quadrixam z aliskirenom je pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2):
Pri hudi okvari jeter je zdravilo Quadrixam kontraindicirano.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravilo Quadrixam dajati previdno, saj priporočila za odmerjanje amlodipina pri teh bolnikih niso bila določena.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Quadrixam pri otrocih in mladostnikih nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Način dajanja

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, druge sulfonamide, derivate dihidropiridina, kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutno srčno popuščanje ali med epizodami dekompenzacije srčnega popuščanja, ki zahtevajo i.v. inotropno zdravljenje.
- Hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.
- AV-blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika).
- Bolezen sinusnega vozla.
- Sinoatrijski blok.
- Simptomatska bradikardija (srčni utrip manj kot 60 utripov/min pred začetkom zdravljenja).
- Simptomatska hipotenzija (sistolični krvni tlak < 100 mmHg).
- Šok, vključno s kardiogenim šokom.
- Obstrukcija odtočnega trakta levega prekata (npr. hujša aortna stenoza).
- Huda bronhialna astma.
- Hude oblike periferne arterijske okluzivne bolezni ali hude oblike Raynaudovega sindroma.
- Nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4).
- Metabolna acidoza.
- Bolniki na dializi.
- Zunajtelesna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/min) za odmerke, ki vsebujejo kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin/bisoprolol 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg (tj. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg in Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza arterije do ene delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).
- Hipokaliemija.

- Anamneza angioedema (Quinckejevega edema), povezanega s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4).
- Dedni/idiopatski angioedem.
- Huda okvara jeter.
- Jetrna encefalopatija.
- Sočasna uporaba zdravila Quadrixam z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (< 60ml/min/1.73m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s sakubitrilom/valsartanom. Zdravila Quadrixam se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa opozorila in previdnostni ukrepi, povezani z vsako učinkovino, veljajo za zdravilo Quadrixam.

Prekinitev zdravljenja
Zlasti pri bolnikih z ishemično boleznijo srca se zdravljenje z bisoprololom ne sme prekiniti nenadoma, razen če je to jasno indicirano, saj lahko to povzroči prehodno poslabšanje stanja srca. Začetek in prenehanje zdravljenja z bisoprololom zahteva redno spremljanje. Odmerjanje je treba postopoma zmanjševati z uporabo posameznih sestavin, najbolje v obdobju dveh tednov, hkrati pa po potrebi začeti z nadomestnim zdravljenjem.

Srčno popuščanje/hudo srčno popuščanje
Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. V dolgoročni, s placebom/kontrolirani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) je bila pojavnost pljučnega edema višja v skupini, zdravljeni z amlodipinom, kot v skupini, ki je prejemala placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, saj lahko povečajo tveganje za prihodnje srčno-žilne dogodke in umrljivost.
Pri bolnikih s hudo srčno insuficienco (stopnja IV) je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom z zmanjšanim začetnim odmerkom. Zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri hipertenzivnih bolnikih s koronarno insuficienco se ne sme prekiniti: zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta je treba dodati zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija
Pri bolnikih z obstrukcijo odtočnega trakta levega prekata, kot je aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija, je treba zaviralce ACE uporabljati previdno.

AV-blok prve stopnje
Bolnikom z AV-blokom prve stopnje je treba bisoprolol dajati previdno.

Prinzmetalova angina pektoris
Opazili so primere koronarnega vazospazma. Kljub visoki beta-1-selektivnosti napadov angine pektoris ni mogoče popolnoma izključiti, če se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino pektoris.

Hipertenzivna kriza
Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Periferna arterijska okluzivna bolezen
Lahko pride do okrepitve težav, zlasti na začetku terapije.

Ateroskleroza
Tveganje za hipotenzijo obstaja pri vseh bolnikih, vendar je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali cerebralno cirkulacijsko insuficienco, zdravljenje pa je treba začeti z majhnim odmerkom.

Bronhospazem (bronhialna astma, obstruktivne bolezni dihalnih poti)

Čeprav imajo lahko kardioselektivni (beta-1) zaviralci adrenergičnih receptorjev beta manjši učinek na delovanje pljuč kot neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, se jim je treba tako kot vsem zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta izogibati pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti, razen če obstajajo nujni klinični razlogi za njihovo uporabo. Če obstajajo takšni razlogi, se lahko zdravilo Quadrixam uporablja previdno. Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti je treba zdravljenje z bisoprololom začeti z najmanjšim možnim odmerkom, bolnike pa je treba skrbno spremljati glede novih simptomov (npr. dispneja, neprenašanje napora, kašelj). Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročijo simptome, je treba sočasno izvajati bronhodilatacijsko zdravljenje. Občasno se lahko pri bolnikih z astmo poveča upor v dihalnih poteh, zato je morda treba zvišati odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

Kašelj
Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o suhem kašlju. Zanj je značilno, da vztraja in izgine, ko se zdravljenje prekine. V primeru tega simptoma je treba razmisliti o iatrogeni etiologiji. Če je predpisovanje zaviralca ACE še vedno zaželeno, se lahko preuči možnost nadaljevanja zdravljenja.

Kirurški poseg/anestezija
Pri bolnikih v splošni anesteziji beta-blokada zmanjša incidenco aritmij in miokardne ishemije med indukcijo in intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno je priporočljivo, da se vzdrževalna beta-blokada nadaljuje perioperativno. Anesteziolog mora biti pozoren na beta-blokado zaradi možnih interakcij z drugimi zdravili, kar lahko povzroči bradiaritmijo, oslabitev refleksne tahikardije in zmanjšano refleksno sposobnost kompenzacije izgube krvi. Če menite, da je treba pred operacijo zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ukiniti, je treba to storiti postopoma in zaključiti približno 48 ur pred anestezijo.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko pri anesteziji povzročijo hipotenzijo, zlasti če se uporablja anestetik s hipotenzivnim učinkom.
Zato je priporočljivo, da se zdravljenje z dolgodelujočimi zaviralci ACE, kot je perindopril, prekine, kadar je to mogoče, en dan pred operacijo.

Kombinacija z antagonisti kalcija, antiaritmiki razreda I in centralno delujočimi antihipertenzivi
Kombinacija bisoprolola s kalcijevimi antagonisti tipa verapamil ali diltiazem, z antiaritmiki razreda I in s centralno delujočimi antihipertenzivi na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Litij
Kombinacija litija in kombinacije perindoprila/indapamida običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena, zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
Če je zdravljenje z dvojno blokado nujno potrebno, ga je treba izvajati le pod nadzorom specialista in ob pogostem natančnem spremljanju delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Kombinacija perindoprila in zdravil, ki varčujejo s kalijem, kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija
Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletenih dejavnikov se nevtropenija pojavi redko.

Perindopril je treba uporabljati izredno previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivno terapijo, zdravljenjem z alopurinolom ali prokainamidom ali kombinacijo teh zapletenih dejavnikov, zlasti če že obstaja okvara delovanja ledvic. Nekateri od teh bolnikov so razvili resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se pri teh bolnikih uporablja perindopril, se svetuje redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je treba naročiti, naj poročajo o kakršnih koli znakih okužbe (npr. vneto žrelo, zvišana telesna temperatura) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Preobčutljivost/angioedem
Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). To se lahko zgodi kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z zdravilom Quadrixam takoj prekiniti, uvesti ustrezno spremljanje in se pred odpustom bolnika prepričati, da so simptomi popolnoma izzveneli (za nenadno prekinitev glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj). V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, je stanje na splošno izginilo brez zdravljenja, čeprav so bili antihistaminiki koristni pri lajšanju simptomov.

Angioedem, povezan z edemom grla, ima lahko smrtni izid. V primeru prizadetosti jezika, glotisa ali grla, ki bi lahko povzročila obstrukcijo dihalnih poti, je treba takoj uporabiti ustrezno terapijo, ki lahko vključuje podkožno raztopino epinefrina 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotovitev proste dihalne poti.

Poročali so, da imajo temnopolti bolniki, ki prejemajo zaviralce ACE, večjo pojavnost angioedema v primerjavi z bolniki, ki niso temnopolti.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE, imajo lahko med prejemanjem zaviralca ACE večje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3).

Kombinacija perindoprila s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Sakubitril/valsartan se sme uvesti šele 36 ur po zaužitju zadnjega odmerka perindoprila. Če se zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom prekine, se zdravljenje s perindoprilom sme začeti šele 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci NEP (npr. racekadotril), zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in gliptini (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) lahko povzroči povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri uvajanju racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pri bolniku, ki že jemlje zaviralec ACE, je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem angioedemu. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z ali brez siljenja na bruhanje ali bruhanja); v nekaterih primerih ni bilo predhodnega angioedema obraza, ravni C-1 esteraze pa so bile normalne. Angioedem je bil diagnosticiran s postopki, vključno s CT trebuha, ultrazvokom ali operacijo, simptomi pa so po ukinitvi zaviralca ACE izzveneli. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE in imajo bolečine v trebuhu, je treba v diferencialno diagnozo vključiti tudi črevesni angioedem.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo
Med zdravljenjem z desenzibilizacijo na strup himenopter (čebele, ose) so se pojavila posamezna poročila o trajnih, življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce ACE. Zaviralce ACE je treba previdno uporabljati pri alergičnih bolnikih, ki se zdravijo z desenzibilizacijo, in se jim je treba izogibati pri bolnikih, ki se zdravijo z imunoterapijo s strupi. Vendar bi lahko te reakcije preprečili z začasno ukinitvijo zaviralca ACE vsaj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot desenzibilizacijo (za nenadno prekinitev zdravljenja glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj).

Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol poveča občutljivost za alergene in resnost anafilaktoidnih reakcij. Zdravljenje z epinefrinom nima vedno pričakovanega terapevtskega učinka.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL
Redko so se pri bolnikih, ki so med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom prejemali zaviralce ACE, pojavile življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo (za nenadno prekinitev glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj).

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi
Pri bolnikih, ki so bili na dializi z membranami z visokim pretokom (npr. AN 69®) in sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzivov.

Delovanje ledvic
- Učinek kombinacije zdravila Quadrixam ni bil preizkušen pri ledvični disfunkciji. Pri ledvični okvari je treba pri odmerjanju zdravila Quadrixam upoštevati odmerke posameznih sestavin, ki se jemljejo ločeno.
- V primeru hude ledvične okvare (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.
- Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Quadrixam kontraindicirano za odmerke, ki vsebujejo 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin/bisoprolol (tj. zdravilo Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg in Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez že obstoječih navideznih ledvičnih lezij in pri katerih krvne preiskave ledvic kažejo funkcionalno ledvično insuficienco, je treba zdravljenje prilagoditi (za nenadno prekinitev glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj). Pri teh bolnikih bo običajno medicinsko spremljanje vključevalo pogosto spremljanje kalija in kreatinina po dveh tednih zdravljenja in nato vsaka dva meseca v obdobju terapevtske stabilnosti. O ledvični odpovedi so poročali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali obstoječo ledvično odpovedjo, vključno s stenozo ledvične arterije. Zdravilo se običajno ne priporoča v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali ene same delujoče ledvice.
- Tveganje za arterijsko hipotenzijo in/ali ledvično insuficienco (v primerih srčne insuficience, čezmerne izgube vode in elektrolitov itd.). Pri perindoprilu so opazili izrazito stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zlasti med izrazito izgubo vode in elektrolitov (stroga dieta z omejenim vnosom natrija ali dolgotrajno zdravljenje z diuretiki), pri bolnikih, pri katerih je bil krvni tlak sprva nizek, v primerih stenoze ledvične arterije, kongestivnega srčnega popuščanja ali ciroze z edemi in ascitesom. Blokada tega sistema z zaviralcem ACE lahko zato zlasti ob prvem dajanju in v prvih dveh tednih zdravljenja povzroči nenaden padec krvnega tlaka in/ali povečanje plazemskih vrednosti kreatinina, kar kaže na funkcionalno ledvično insuficienco. Občasno je to lahko akutno, čeprav redko, in s spremenljivim časom do nastopa.
  V takih primerih je treba zdravljenje začeti z manjšim odmerkom in ga postopoma povečevati. Pri bolnikih z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult.
- Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če je delovanje ledvic normalno ali le rahlo okvarjeno (ravni kreatinina nižje od približno 25 mg/l, tj. 220 µmol/l za odrasle). Pri starejših bolnikih je treba vrednost kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol.
  Hipovolemija, ki je posledica izgube vode in natrija zaradi diuretika na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. Zaradi tega se lahko povečajo vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Ta prehodna funkcionalna ledvična insuficienca nima škodljivih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječo ledvično okvaro.
- Amlodipin se pri bolnikih z ledvično odpovedjo lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare.

Hipotenzija ter čezmerna izguba vode in natrija

- Obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo ob že obstoječi čezmerni izgubi natrija (zlasti pri osebah s stenozo ledvične arterije). Zato je treba sistematično preverjati klinične znake čezmerne izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo ob hkratni diareji ali bruhanju. Pri takih bolnikih je treba redno spremljati plazemske elektrolite.
  Pri izraziti hipotenziji bo morda treba uvesti intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Po ponovni vzpostavitvi zadovoljivega volumna krvi in krvnega tlaka se lahko zdravljenje ponovno začne z zmanjšanim odmerkom ali samo z eno od sestavin.
- Zmanjšanje ravni natrija je lahko sprva asimptomatsko, zato je nujno redno testiranje. Testiranje mora biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).
  Vsako zdravljenje z diuretiki lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Hkratna izguba kloridnih ionov lahko povzroči sekundarno kompenzacijsko metabolno alkalozo: pogostost in stopnja tega učinka sta majhni.

Renovaskularna hipertenzija
Zdravljenje renovaskularne hipertenzije je revaskularizacija. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko koristni pri bolnikih z renovaskularno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar ta ni mogoč.

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije do ene delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). K temu lahko prispeva tudi zdravljenje z diuretiki. Izguba ledvične funkcije se lahko pojavi tudi pri manjših spremembah kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije.
Če se zdravilo Quadrixam predpiše bolnikom z znano ali domnevno stenozo ledvične arterije, je treba zdravljenje začeti v bolnišnici z majhnim odmerkom ter spremljati delovanje ledvic in raven kalija, saj se je pri nekaterih bolnikih pojavilo funkcijsko ledvično popuščanje, ki je izginilo po prekinitvi zdravljenja.

Ravni kalija
- Kombinacija indapamida s perindoprilom, amlodipinom in bisoprololom ne preprečuje nastanka hipokaliemije, zlasti pri sladkornih bolnikih ali bolnikih z ledvično odpovedjo. Kot pri vsakem antihipertenzivu v kombinaciji z diuretikom je treba redno spremljati raven kalija v plazmi.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opazili zvišanje serumskega kalija. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic učinek običajno ni pomemben. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije vključujejo bolnike z ledvično insuficienco, poslabšanjem delovanja ledvic, starostjo (> 70 let), sladkorno boleznijo, sočasnimi dogodki, zlasti dehidracijo, akutno srčno dekompenzacijo, presnovno acidozo in sočasno uporabo diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij; ali tiste bolnike, ki jemljejo druga zdravila, povezana s povečanjem kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, znan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste receptorjev angiotenzina. Uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, lahko povzroči znatno povečanje kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, ki lahko imajo tudi smrtni izid. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba previdno uporabljati diuretikov, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina ter spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če je sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil primerna, jih je treba uporabljati previdno in ob pogostem spremljanju kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).
- Čezmerno zmanjšanje kalija s hipokaliemijo je veliko tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rabdomiolize, večinoma ob hudi hipokaliemiji. Tveganje za nastanek znižanih ravni kalija (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri nekaterih populacijah z visokim tveganjem, kot so starejši in/ali podhranjeni bolniki, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom, koronarni bolniki in bolniki s srčnim popuščanjem.

V takih primerih hipokaliemija poveča toksičnost srčnih glikozidov za srce in tveganje za motnje ritma.
Ogroženi so tudi bolniki z dolgim intervalom QT, ne glede na to, ali je izvor prirojen ali iatrogen. Hipokaliemija, tako kot bradikardija, delujeta kot dejavnik, ki spodbuja nastanek hudih motenj ritma, zlasti torsades de pointes, ki imajo lahko smrtni izid.
V vseh primerih je potrebno pogostejše testiranje ravni kalija. Prvo meritev ravni kalija v plazmi je treba opraviti v prvem tednu po začetku zdravljenja.
Če odkrijete nizko raven kalija, je potrebna korekcija. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z nizko koncentracijo magnezija v serumu, je lahko odporna na zdravljenje, če se koncentracija magnezija v serumu ne popravi.

Ravni kalcija
Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago in prehodno povečanje ravni kalcija v plazmi. Izrazito povišane vrednosti kalcija so lahko povezane z nediagnosticiranim hiperparatiroidizmom. V takšnih primerih je treba zdravljenje prekiniti, preden se preveri delovanje obščitnic (glejte poglavje 4.8).

Magnezij v plazmi
Izkazalo se je, da tiazidni in sorodni diuretiki, vključno z indapamidom, povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko povzroči hipomagneziemijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Jetrna okvara
Učinek kombinacije zdravila Quadrixam ni bil preizkušen pri jetrni disfunkciji. Ob upoštevanju učinka vsake posamezne učinkovine te kombinacije je zdravilo Quadrixam kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, medtem ko je pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro potrebna previdnost.

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni znan. Bolnikom, ki jemljejo zaviralce ACE in razvijejo zlatenico ali znatno zvišane vrednosti jetrnih encimov, morate zaviralec ACE ukiniti in jih imeti pod ustreznim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Razpolovni čas amlodipina je podaljšan, vrednosti AUC pa so višje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter; priporočeni odmerki niso bili določeni. Amlodipin je zato treba uvesti na spodnjem koncu razpona odmerjanja, pri začetnem zdravljenju in povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost.

Jetrna encefalopatija
Pri okvarjenem delovanju jeter lahko tiazidni in sorodni diuretiki, zlasti v primeru elektrolitskega neravnovesja, povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v jetrno komo.
Če se to zgodi, je treba dajanje zdravila Quadrixam takoj prekiniti (za nenadno prekinitev glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj).

Sečna kislina
Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Feokromocitom
Pri bolnikih s feokromocitomom se bisoprolol ne sme dajati pred blokado receptorjev alfa.

Primarni aldosteronizem
Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin, zato uporaba tega zdravila ni priporočljiva.

Bolniki s sladkorno boleznijo
Pri bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana nagnjenost k povečanim koncentracijam kalija) je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom z zmanjšanim začetnim odmerkom.

Pri sladkornih bolnikih, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali insulinom, je potrebno pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi, predvsem v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE.
Pri sladkornih bolnikih je pomembno spremljanje glukoze v krvi, zlasti kadar je raven kalija nizka. Bisoprolol lahko prikrije simptome hipoglikemije (npr. tahikardijo ali palpitacije).

Strogi post
Bisoprolol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s strogim postom.

Fotosenzitivnost
Pri uporabi tiazidov in sorodnih tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do fotosenzitivne reakcije, je priporočljivo zdravljenje prekiniti (za nenadno prekinitev glejte tudi „Prekinitev zdravljenja“ zgoraj). Če je potrebna ponovna uporaba diuretika, je priporočljivo zaščititi izpostavljene dele telesa pred soncem ali umetnimi viri UVA.

Psoriaza
Bolniki s psoriazo ali s psoriazo v anamnezi lahko dobijo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol) šele potem, ko se skrbno pretehtajo koristi in tveganja.

Tirotoksikoza
Med zdravljenjem z bisoprololom se lahko simptomi tireotoksikoze prikrijejo.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem
Sulfonamidi ali derivati sulfonamidov lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutni pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po uvedbi zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čimprejšnja prekinitev jemanja zdravila. Če intraokularni tlak ostaja nenadzorovan, je treba razmisliti o takojšnjem medicinskem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za nastanek akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem lahko vključujejo alergijo na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Nosečnost
Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme začeti jemati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE ni nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, zdravljenje z zaviralci ACE zamenjati z alternativnimi antihipertenzivnimi zdravili, ki imajo uveljavljen varnostni profil za uporabo v nosečnosti. Ob diagnozi nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etnične razlike
Kot velja za druge zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Starejši bolniki
Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti delovanje ledvic in raven kalija. Začetni odmerek nato prilagodimo glede na odziv krvnega tlaka, zlasti v primeru čezmerne izgube vode in elektrolitov, da bi se izognili nenadnemu pojavu hipotenzije.
Pri starejših je treba odmerek amlodipina previdno povečevati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Športniki
Športniki morajo upoštevati, da ta izdelek vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitivno reakcijo pri dopinških testih.

Pomožne snovi
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšana ledvična funkcija (vključno z akutno ledvično odpovedjo), v primerjavi z uporabo posameznega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem
Sočasna uporaba zaviralcev ACE s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana, saj to poveča tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sakubitril/valsartan se sme uvesti šele 36 ur po zaužitju zadnjega odmerka perindoprila. Zdravila Quadrixam se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitrila/valsartana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in gliptini (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo
Čeprav kalij v serumu običajno ostane v normalnih mejah, se lahko pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Quadrixam, pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtske skupine lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila, heparini, imunosupresivi, kot so ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je znano, da trimetoprim deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, kot je amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo, zato kombinacija zdravila Quadrixam z zgoraj navedenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil indicirana, jih je treba uporabljati previdno in ob pogostem spremljanju kalija v serumu.

Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)
Aliskiren: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvarjenim delovanjem ledvic se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter kardiovaskularno obolevnost in umrljivost.

Pri zunajtelesnih zdravljenjih, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, kot sta dializa ali hemofiltracija z določenimi membranami z visokim pretokom (npr. poliakrilonitrilne membrane) in afereza lipoproteinov nizke gostote z dekstran sulfatom, vse poveča tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzivov.

Sočasna uporaba ni priporočljiva		
Učinkovine	***Znana interakcija z naslednjimi snovmi***	***Medsebojno delovanje z drugimi zdravili***
Perindopril/ indapamid	*Litij*	Med sočasno uporabo litija z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Uporaba perindoprila v kombinaciji z indapamidom in litijem ni priporočljiva, če pa se kombinacija izkaže za potrebno, je treba skrbno spremljati raven litija v serumu (glejte poglavje 4.4).
Perindopril	*Aliskiren*	Pri bolnikih, ki niso sladkorni bolniki ali bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter kardiovaskularno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).

	Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonistom angiotenzinskih receptorjev	V literaturi so poročila, da je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerotično boleznijo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro končnih organov, sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonistom angiotenzinskih receptorjev povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z uporabo enega samega zdravila sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno blokado (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) je treba omejiti na individualno opredeljene primere s skrbnim spremljanjem delovanja ledvic, ravni kalija in krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
	Estramustin	Tveganje za povečane neželene učinke, kot je angionevrotični edem (angioedem).
	Zdravila, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid,…), kalij (soli)	Hiperkaliemija (potencialno s smrtnim izidom), zlasti v povezavi z okvaro ledvic (aditivni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil kljub temu indicirana, jih je treba uporabljati previdno in ob pogostem spremljanju kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte „Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost“.
Amlodipin	*Dantrolen (infuzija)*	Pri živalih so po dajanju verapamila in intravenskega dantrolena opazili smrtno ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja za hiperkaliemijo se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, dovzetnih za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
	Grenivka ali grenivkin sok	Biološka uporabnost se lahko pri nekaterih bolnikih poveča, kar poveča učinek zniževanja krvnega tlaka.
Bisoprolol	*Centralno delujoči antihipertenzivi, kot so klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin)*	Sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko poslabša srčno popuščanje z znižanjem osrednjega simpatičnega tonusa (zmanjšan srčni utrip in minutni volumen srca, vazodilatacija). Nenadna prekinitev, zlasti če pred prekinitvijo jemanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za povratno hipertenzijo.
	Antiaritmična zdravila razreda I (npr. kinidin, dizopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon)	Vpliv na atrioventrikularni prevodni čas se lahko potencira in poveča negativni inotropni učinek.
	Kalcijevi antagonisti tipa verapamil in v manjši meri tipa diltiazem	Negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevodnost. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči globoko hipotenzijo in atrioventrikularni blok.
<u>Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost</u>		
Učinkovine	***Znana interakcija z naslednjimi snovmi***	***Medsebojno delovanje z drugimi zdravili***

Perindopril/ indapamid	*Baklofen*	Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in po potrebi prilagodite odmerek antihipertenzivov.
	Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih)	Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (tj. acetilsalicilne kisline pri protivnetnih odmerkih, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) se lahko zmanjša antihipertenzivni učinek. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zviša ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba dajati previdno, zlasti pri starejših. Bolnike je treba ustrezno hidrirati in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic po uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih časovnih presledkih.
Perindopril	*Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem*	Bolniki, ki jemljejo diuretike, zlasti tisti, ki imajo pomanjkanje volumna in/ali soli, lahko po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE doživijo prekomerno znižanje krvnega tlaka. Možnost hipotenzivnih učinkov je mogoče zmanjšati z ukinitvijo diuretika, s povečanjem vnosa volumna ali soli pred začetkom zdravljenja z nizkimi in progresivnimi odmerki perindoprila. Pri arterijski hipertenziji, pri kateri je predhodno zdravljenje z diuretiki lahko povzročilo čezmerno izgubo soli/volumna, je treba pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE prekiniti zdravljenje z diuretiki, pri čemer se lahko nato ponovno uvede diuretik, ki ne varčuje s kalijem, ali pa je treba začeti zdravljenje z majhnim odmerkom zaviralca ACE in ga postopoma povečevati. Pri kongestivnem srčnem popuščanju, ki se zdravi z diuretiki, je treba zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, po možnosti po zmanjšanju odmerka diuretika, ki ne varčuje s kalijem. V vseh primerih je treba v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE spremljati delovanje ledvic (ravni kreatinina).
	Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)	Z eplerenonom ali spironolaktonom v odmerkih od 12,5 mg do 50 mg na dan in z nizkimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II-IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % in predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke obstaja tveganje za hiperkaliemijo, ki ima lahko smrtni izid, zlasti v primeru neupoštevanja priporočil za predpisovanje te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije preverite odsotnost hiperkaliemije in ledvične okvare. Skrbno spremljanje kaliemije in kreatinemije je priporočljivo v prvem mesecu zdravljenja enkrat na teden na začetku in nato mesečno.

	Antidiabetiki (insulini, peroralna hipoglikemična zdravila)	Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) lahko povzroči povečan učinek zniževanja glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Zdi se, da je ta pojav bolj verjeten v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.
Indapamid	*Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes*	Zaradi tveganja hipokaliemije je treba indapamid dajati previdno v povezavi z zdravili, ki povzročajo torsades de pointes, kot so med drugim: - antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); - antiaritmiki razreda III (npr. amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretil, sotalol); - nekateri antipsihotiki: fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi antipsihotiki (npr. pimozid); - druge snovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin). Preprečevanje nizkih ravni kalija in po potrebi korekcija: spremljanje intervala QT.
	Amfotericin B (intravenozno), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemsko), tetrakozaktid, stimulativna odvajala	Povečano tveganje za nizko raven kalija (aditivni učinek). Spremljanje ravni kalija in po potrebi korekcija; posebna pozornost je potrebna pri zdravljenju s srčnimi glikozidi. Uporabljati je treba odvajala brez stimulansa.
	Srčni glikozidi	Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija sta pogoj za toksične učinke srčnih glikozidov. Priporočljivo je spremljanje plazemskega kalija, magnezija in EKG, po potrebi pa je treba zdravljenje ponovno preučiti.
	Alopurinol	Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
Amlodipin	*Induktorji CYP3A4*	Ob sočasni uporabi znanih induktorjev CYP3A4 se lahko plazemska koncentracija amlodipina spremeni, zato je treba spremljati krvni tlak in razmisliti o uravnavanju odmerka med sočasnim jemanjem zdravil in po njem, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).
	Zaviralci CYP3A4	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči znatno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinični izraz teh farmakokinetičnih sprememb je lahko izrazitejši pri starejših ljudeh. Zato bosta morda potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Pri sočasni uporabi

		amlodipina s klaritromicinom je priporočljivo natančno opazovanje bolnikov.
Bisoprolol	*Antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron)*	Vpliv na atrioventrikularni prevodni čas se lahko potencira.
	Parasimpatikomimetiki	Sočasna uporaba lahko podaljša atrioventrikularni prevodni čas in poveča tveganje za bradikardijo.
	Lokalni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oko za zdravljenje glavkoma)	Sočasna uporaba lahko prispeva k sistemskim učinkom bisoprolola.
	Digitalis glikozidi	Zmanjšanje srčnega utripa, podaljšanje atrioventrikularnega prevodnega časa.
	Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa, kot sta felodipin in amlodipin	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo, povečanja tveganja za nadaljnje poslabšanje delovanja ventrikularne črpalke pri bolnikih s srčnim popuščanjem pa ni mogoče izključiti.
	Insulin in peroralna antidiabetična zdravila	Povečanje učinka zniževanja krvnega sladkorja. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.
	Anestetiki	Zmanjšanje refleksne tahikardije in povečanje tveganja za hipotenzijo (za več informacij o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4.).
	Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)	Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.
	β-simpatikomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin)	Kombinacija z bisoprololom lahko zmanjša učinek obeh zdravil.
	Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako β- kot α-adrenergične receptorje (npr. noradrenalin, adrenalin)	Kombinacija z bisoprololom lahko razkrije vazokonstriktorske učinke teh zdravil, ki jih posredujejo α-adrenoreceptorji, kar vodi do zvišanja krvnega tlaka in poslabšanja intermitentne klavdikacije. Takšne interakcije veljajo za bolj verjetne pri neselektivnih β-blokatorjih.
	Sočasna uporaba z antihipertenzivi in drugimi zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini)	Lahko se poveča tveganje za hipotenzijo.
Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati		
Učinkovine	***Znana interakcija z naslednjimi snovmi***	***Medsebojno delovanje z drugimi zdravili***
Perindopril/ indapamid	*Imipraminu podobni antidepresivi*	Povečan antihipertenzivni učinek in povečano tveganje za ortostatsko hipotenzijo (aditivni učinek).

	(triciklični antidepresivi), nevroleptiki	
Perindopril	*Antihipertenzivna zdravila in vazodilatatorji*	Sočasna uporaba z antihipertenzivi, vazodilatatorji (kot so nitroglicerin, drugi nitrati ali drugi vazodilatatorji) lahko poveča tveganje za hipotenzivne učinke perindoprila.
	Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid	Sočasna uporaba zaviralcev ACE lahko poveča tveganje za levkopenijo.
	Anestetiki	Zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivne učinke nekaterih anestetikov.
	Diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke)	Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob začetku zdravljenja s perindoprilom.
	Simpatikomimetiki	Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.
	Zlato	Pri bolnikih, ki so prejemali injekcije zlata (natrijev aurotiomalat) in sočasno zdravljenje z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih učinkih (simptomi vključujejo zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).
Indapamid	*Metformin*	Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroča morebitna funkcionalna ledvična insuficienca, povezana z diuretiki in zlasti z diuretiki zanke. Ne uporabljajte metformina, kadar ravni kreatinina v plazmi presegajo 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah.
	Jodirana kontrastna sredstva	V primerih dehidracije, ki jo povzročajo diuretiki, obstaja povečano tveganje za akutno ledvično insuficienco, zlasti pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodirane spojine je treba izvesti rehidracijo.
	Kalcij (soli)	Tveganje za povišano raven kalcija zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.
	Ciklosporin	Tveganje za povišano raven kreatinina brez spremembe ravni ciklosporina v obtoku, tudi če ni čezmerne izgube soli in vode.
Amlodipin	*Atorvastatin, digoksin ali varfarin*	V študijah kliničnih interakcij amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.
	Takrolimus	Pri sočasni uporabi z amlodipinom obstaja tveganje povečane koncentracije takrolimusa v krvi. Da bi se izognili toksičnosti takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se zdravi s takrolimusom, amlodipin jemati pod nadzorom in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa.
	Zaviralci mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)	Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

	Ciklosporin	Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah z izjemo bolnikov z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo najnižjo koncentracijo ciklosporina (povprečno 0–40 %), niso izvedli. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki jemljejo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju ravni ciklosporina in po potrebi zmanjšati odmerek ciklosporina.
	Simvastatin	Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77-odstotno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samim simvastatinom. Omejite odmerek simvastatina pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, na 20 mg na dan.
Bisoprolol	*Meflokin*	Povečano tveganje za bradikardijo.
	Zaviralci monoaminooksidaze (razen zaviralcev MAO-B)	Okrepljen hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, pa tudi tveganje za hipertenzivno krizo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin tega kombiniranega zdravila na nosečnost zdravila Quadrixam ni priporočljivo uporabljati med prvim trimesečjem nosečnosti, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s fiksno kombinacijo odmerkov perindoprila, indapamida, amlodipina in bisoprolola. Zdravilo Quadrixam je kontraindicirano med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti.

Zdravila Quadrixam ni priporočljivo uporabljati med dojenjem. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Quadrixam, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Nosečnost
Perindopril

Zaviralcev ACE ni priporočljivo uporabljati med prvim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Zaviralci ACE so kontraindicirani med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi glede tveganja za teratogenost po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso bili dokončni; vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE ni nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, zdravljenje z zaviralci ACE zamenjati z alternativnimi antihipertenzivnimi zdravili, ki imajo uveljavljen varnostni profil za uporabo v nosečnosti. Ob diagnozi nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcu ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če je prišlo do izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti, je priporočljiv ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indapamid

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Dolgotrajna izpostavljenost tiazidu v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša volumen materine plazme in uteroplacentarni pretok krvi, kar lahko povzroči fetoplacentarno ishemijo in zastoj rasti. Poleg tega so bili po izpostavljenosti blizu rojstva zabeleženi redki primeri hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Amlodipin
Varnost amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Bisoprolol
Bisoprolol ima škodljive farmakološke učinke na nosečnost oziroma na plod/novorojenčka. Na splošno zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo placente, ki je povezana z zastojem v rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali zgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, so priporočljivi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta-1.

Bisoprolola se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če je zdravljenje z bisoprololom potrebno, je treba spremljati uteroplacentni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju. Novorojenčka je treba skrbno spremljati. Simptomi hipoglikemije in bradikardije so na splošno pričakovani v prvih 3 dneh.

<u>Dojenje</u>
Perindopril
Ker ni na voljo nobenih informacij o uporabi perindoprila med dojenjem, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva, zato je med dojenjem priporočljivo uporabljati alternativna zdravljenja z bolje uveljavljenimi varnostnimi profili, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Indapamid
Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Indapamid je tesno soroden tiazidnim diuretikom, ki so bili med dojenjem povezani z zmanjšanjem ali celo supresijo laktacije.

Amlodipin
Amlodipin se izloča v materino mleko. Delež materinega odmerka, ki ga je prejel dojenček, je bil ocenjen z interkvartilnim razponom 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene novorojenčke ni znan.

Bisoprolol
Ni znano, ali se bisoprolol/presnovki izločajo v materino mleko. Zato dojenje med uporabo bisoprolola ni priporočljivo.

<u>Plodnost</u>
Učinki, skupni perindoprilu in indapamidu:
Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samicah in samcih (glejte poglavje 5.3). Učinkov na plodnost ljudi ni pričakovati.

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavi spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

Bisoprolol
Kliničnih podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Quadrixam na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Bisoprolol, perindopril in indapamid nimajo neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih, zlasti na začetku zdravljenja, ob zamenjavi zdravila ali v povezavi z alkoholom, pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom.

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če bolniki trpijo zaradi omotice, glavobola, izčrpanosti, utrujenosti ali slabosti, je lahko sposobnost reagiranja zmanjšana.

Posledično je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Previdnost je priporočljiva zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri ločeni uporabi perindoprila, indapamida, amlodipina in bisoprolola, so: omotica, glavobol, parestezija, somnolenca, disgevzija, okvara vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, bradikardija, zardevanje, poslabšanje srčnega popuščanja, hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo), kašelj, dispneja, prebavne motnje (bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, dispepsija, navzea, bruhanje, sprememba vzorca praznjenja črevesja), pruritus, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, hladne okončine, mišični krči, otekanje gležnjev, astenija, edem, utrujenost in hipokaliemija.

Preglednica neželenih učinkov
Med zdravljenjem s perindoprilom, indapamidom, amlodipinom ali bisoprololom so opazili naslednje neželene učinke (opažene med kliničnimi preskušanji in/ali po dajanju zdravila na trg, če se jemljejo ločeno), ki so razvrščeni po klasifikaciji MedDRA po telesnih sistemih po naslednji pogostnosti:
zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	**Neželeni učinki**	**Pogostnost**			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-	občasni	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-	-	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	-	-
	aplastična anemija	-	zelo redki	-	-
	pancitopenija	zelo redki	-	-	-
	levkopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki	-
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-	-

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki	-	-
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	-	občasni	zelo redki	redki
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki			
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-	-	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	-	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	občasni	-	-
	hiperglikemija	-	-	zelo redki	-
	hiperkalcemija	-	zelo redki	-	-
	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti	-	-
	hipokloremija		redki		
	hipomagneziemija		redki		
Psihiatrične motnje	nespečnost	-	-	občasni	-
	spremenjeno razpoloženje (vključno s tesnobo)	občasni	-	občasni	-
	depresija	občasni	-	občasni	občasni
	motnje spanja	občasni	-	-	občasni
	nočne more	-	-	-	redki
	halucinacije	-	-	-	redki
	stanje zmedenosti	zelo redki	-	redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	redki	pogosti	pogosti
	parestezija	pogosti	redki	občasni	-
	somnolenca	občasni*	-	pogosti	-
	hipoestezija	-	-	občasni	-
	disgevzija	pogosti	-	občasni	-
	tremor	-	-	občasni	-
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost	občasni	redki
	hipertonija	-	-	zelo redki	-
	periferna nevropatija	-	-	zelo redki	-
	ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	-	-	neznana pogostnost	-

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
	možganska kap, ki je lahko posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru jetrne insuficience (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana pogostnost	-	-
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana pogostnost	pogosti	-
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost	-	
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost	-	-
	diplopija	-	-	pogosti	-
	miopija	-	neznana pogostnost	-	-
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost	-	-
	zmanjšan pretok solz (upoštevati je treba, če bolnik uporablja leče)	-	-	-	redki
	konjunktivitis	-	-	-	zelo redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	pogosti	-	občasni	-
	vrtoglavica	pogosti	redki	-	-
	okvara sluha	-	-	-	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-	pogosti	-
	tahikardija	občasni*	-	-	-
	bradikardija	-	-	-	zelo pogosti
	poslabšanje srčnega popuščanja	-	-	-	pogosti
	motnje AV-prevodnosti	-	-	-	občasni
	angina pektoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-	-
	aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki	občasni	-
	miokardni infarkt, morda posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	zelo redki	-

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
	Torsade de pointes (lahko s smrtnim izidom) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-	
Žilne bolezni	zardevanje	redki*	-	pogosti	redki
	hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki	občasni	pogosti
	vaskulitis	občasni*	-	zelo redki	-
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-	-	-
	občutek mraza ali odrevenelosti v okončinah	-	-	-	pogosti
	ortostatska hipotenzija	-	-	-	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-	občasni	-
	dispneja	pogosti	-	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-	-	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-	pogosti	-
	zaprtost	pogosti	redki	pogosti	pogosti
	driska	pogosti	-	pogosti	pogosti
	dispepsija	pogosti	-	pogosti	-
	navzea	pogosti	redki	pogosti	pogosti
	bruhanje	pogosti	občasni	občasni	pogosti
	suha usta	občasni	redki	občasni	-
	sprememba vzorca praznjenja črevesja	-	-	pogosti	-
	hiperplazija dlesni	-	-	zelo redki	-
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki	zelo redki	-
	gastritis	-	-	zelo redki	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki	redki
	zlatenica	-	-	zelo redki	-
	nenormalno delovanje jeter	-	zelo redki	-	-
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-	občasni	redki
	izpuščaj	pogosti	-	občasni	redki
	makulopapulozni izpuščaj	-	pogosti	-	-
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	občasni	-
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	zelo redki	redki
	alopecija	-	-	občasni	zelo redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
	purpura	-	občasni	občasni	-
	sprememba barve kože	-	-	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	-	občasni	-
	eksantem	-	-	občasni	-
	fotosenzitivnostna reakcija	občasni*	neznana pogostnost (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	psoriaza, poslabšanje psoriaze, psoriazi podoben izpuščaj	redki	-	-	zelo redki
	pemfigoid	občasni*	-	-	-
	multiformni eritem	zelo redki	-	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	-	-	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki	neznana pogostnost	-
	Quinckejev edem	-	-	zelo redki	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti	neznana pogostnost	pogosti	občasni
	mišična oslabelost	-	neznana pogostnost	-	občasni
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost	-	
	otekanje gležnjev	-	-	pogosti	-
	artralgija	občasni*	-	občasni	-
	mialgija	občasni*	neznana pogostnost	občasni	-
	bolečine v hrbtu	-	-	občasni	-
	možno poslabšanje že obstoječega sistemskega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost	-	-
Bolezni sečil	motnje mikcije	-	-	občasni	-
	nokturija	-	-	občasni	-
	polakisurija	-	-	občasni	-
	akutna odpoved ledvic	redki	-	-	-
	ledvična odpoved	občasni	zelo redki	-	-
	anurija/oligurija	redki*			
	erektilna disfunkcija	občasni	občasni	občasni	redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**	**Bisoprolol**
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	-	-	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-	pogosti	pogosti
	utrujenost	-	redki	pogosti	pogosti
	edem	-	-	zelo pogosti	-
	bolečine v prsih	občasni*	-	občasni	-
	bolečina	-	-	občasni	-
	slabo počutje	občasni*	-	občasni	-
	periferni edem	občasni*			-
	pireksija	občasni*	-	-	-
Preiskave	povečanje telesne mase	-	-	občasni	-
	zmanjšanje telesne mase	-	-	občasni	-
	zvišanje ravni sečnine v krvi	občasni*	-	-	-
	zvišanje ravni kreatinina v krvi	občasni*	-	-	-
	zvišanje ravni bilirubina v krvi	redki	-	-	-
	zvišanje ravni trigliceridov	-	-	-	redki
	zvišanje ravni jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost	zelo redki	redki
	znižanje ravni hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-	-
	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-	-
	zvišanje ravni glukoze v krvi	-	neznana pogostnost	-	-
	zvišanje ravni sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost	-	-
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-	-	-

*pogostost, izračunana na podlagi kliničnih preskušanj za neželene dogodke, ugotovljene na podlagi spontanega poročanja

Opis izbranih neželenih učinkov
Med študijami faze II in III, v katerih so primerjali indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 do 6 tednih zdravljenja so pri 10 % bolnikov opazili kalij v plazmi < 3,4 mmol/l in pri 4 % bolnikov < 3,2 mmol/l. Po 12 tednih zdravljenja je bil povprečni padec kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 do 6 tednih zdravljenja so pri 25 % bolnikov opazili kalij v plazmi < 3,4 mmol/l in pri 10 % bolnikov < 3,2 mmol/l. Po 12 tednih zdravljenja je bil povprečni padec kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Quadrixam pri ljudeh ni.

Perindopril/indapamid
Simptomi
Najverjetnejši neželeni učinek v primerih prevelikega odmerjanja je hipotenzija, včasih povezana z navzeo, bruhanjem, krči, omotico, zaspanostjo, duševno zmedenostjo, oligurijo, ki lahko napreduje v anurijo (zaradi hipovolemije). Pojavijo se lahko motnje soli in vode (nizka raven natrija, nizka raven kalija).

Obravnava
Prvi ukrepi, ki jih je treba sprejeti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja. Sledi ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializiranem centru, dokler se ne povrnejo v normalno stanje.

Če pride do izrazite hipotenzije, jo lahko zdravimo tako, da bolnika namestimo v ležeč položaj s spuščeno glavo. Po potrebi se lahko da intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine ali uporabi katera koli druga metoda za povečanje volumna krvi.

Perindoprilat, aktivna oblika perindoprila, se lahko dializira (glejte poglavje 5.2).

Amlodipin
Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi
Razpoložljivi podatki kažejo, da bi lahko veliko preveliko odmerjanje povzročilo prekomerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo.

Poročali so o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji do vključno šoka s smrtnim izidom.

O nekardiogenem pljučnem edemu so redko poročali kot o posledici prevelikega odmerjanja amlodipina, ki se lahko pokaže z zakasnitvijo (24–48 ur po vnosu) in zahteva respiratorno podporo. Zgodnji reanimacijski ukrepi (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko pospeševalni dejavniki.

Obravnava
Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno kardiovaskularno podporo, vključno s pogostim spremljanjem srčne in dihalne funkcije, dvigom okončin in pozornostjo na volumen tekočine v obtoku in izločanje urina.

Vazokonstriktor je lahko v pomoč pri obnavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka, pod pogojem, da ni kontraindikacij za njegovo uporabo. Intravenski kalcijev glukonat je lahko koristen pri odpravljanju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je smiselno izvesti izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih se je pokazalo, da uporaba oglja do 2 uri po uporabi 10 mg amlodipina zmanjša hitrost absorpcije amlodipina.

Ker se amlodipin močno veže na beljakovine, dializa verjetno ne bo koristna.

Bisoprolol
Simptomi
Pri prevelikem odmerjanju (npr. dnevni odmerek 15 mg namesto 7,5 mg) so poročali o AV-bloku tretje stopnje, bradikardiji in omotici. Na splošno so najpogostejši znaki, ki se pričakujejo pri prevelikem odmerjanju zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutna srčna insuficienca in hipoglikemija. Do danes je bilo zabeleženih nekaj primerov prevelikega odmerjanja (največ: 2000 mg) bisoprolola in sicer pri bolnikih s hipertenzijo in/ali koronarno srčno boleznijo, ki so kazali na bradikardijo in/ali hipotenzijo; vsi bolniki so okrevali. Občutljivost na enkratni visok odmerek bisoprolola se med posamezniki zelo razlikuje, bolniki s srčnim popuščanjem pa so verjetno zelo občutljivi. Zato je obvezno začeti zdravljenje teh bolnikov s postopnim povečevanjem odmerka v skladu s shemo, navedeno v poglavju 4.2.

Obravnava
V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z bisoprololom prekiniti ter zagotoviti podporno in simptomatsko zdravljenje. Omejeni podatki kažejo, da je bisoprolol težko dializirati. Na podlagi pričakovanega farmakološkega delovanja in priporočil za druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba upoštevati naslednje splošne ukrepe, kadar je to klinično upravičeno.

Bradikardija
Zdravite intravensko z atropinom. Če je odziv nezadosten, se lahko previdno uporabi izoprenalin ali drugo zdravilo s pozitivnimi kronotropnimi lastnostmi. V nekaterih okoliščinah bo morda potrebna vstavitev transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija
Zdravite z intravenskimi tekočinami in vazopresorji. Intravenski glukagon je lahko koristen.

AV-blok (druga ali tretja stopnja)
Bolnike je treba skrbno spremljati in zdraviti z infuzijo izoprenalina ali vstavitvijo transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja
Zdravite z i.v. diuretiki, inotropnimi učinkovinami, vazodilatacijskimi učinkovinami.

Bronhospazem
Zdravite z bronhodilatatorsko terapijo, kot so izoprenalin, beta-2-simpatikomimetična zdravila in/ali aminofilin.

Hipoglikemija
Zdravite z i.v. glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije
Oznaka ATC: C09BX06

Zdravilo Quadrixam je kombinacija štirih antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi za obvladovanje krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo.

Sol argininijev perindoprilat je zaviralec angiotenzinske konvertaze, indapamid je kloro-sulfamoilni diuretik, amlodipin je zaviralec kalcijevega ionskega pretoka dihidropiridinske skupine, bisoprolol pa močen antagonist beta-1-selektivnih adrenoreceptorjev.

Farmakološke lastnosti zdravila Quadrixam izhajajo iz lastnosti vsake učinkovine posebej.

Mehanizem delovanja

Perindopril

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, vazokonstrikcijsko snov. Poleg tega ta encim razgrajuje bradikinin, vazodilatacijsko snov, v neaktivne heptapeptide in spodbuja izločanje aldosterona v nadledvični skorji.
To ima za posledico:

- zmanjšanje skupne periferne odpornosti s prednostnim delovanjem na žilje v mišicah in ledvicah, brez spremljajočega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije, s kroničnim zdravljenjem,
- zmanjšanje izločanja aldosterona,
- povečanje aktivnosti renina v plazmi, saj aldosteron ne deluje več z negativno povratno zanko.

Antihipertenzivno delovanje perindoprila se pojavi tudi pri bolnikih z nizkimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje preko svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi metaboliti so neaktivni.

Perindopril zmanjša delo, ki ga opravlja srce:

- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki je posledica sprememb v presnovi prostaglandinov: zmanjša predobremenitev,
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Študije, opravljene pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa,
- povečanje regionalnega pretoka krvi v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati testov telesne vadbe.

Indapamid

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov v urin ter v manjši meri izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje urina in ima antihipertenzivno delovanje.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov ali antagonist kalcijevih ionov) in zavira transmembranski dotok kalcijevih ionov zlasti v žilno gladko mišico. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice.

Bisoprolol

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1, ki nima intrinzične stimulativne aktivnosti. Izkazuje le majhno afiniteto do receptorja beta-2 gladkih mišic bronhijev in žil ter do receptorjev beta-2, ki so povezani z uravnavanjem presnove. Zato na splošno ni pričakovati, da bi bisoprolol vplival na upornost dihalnih poti in presnovne učinke, ki jih posreduje beta-2. Njegova selektivnost za beta-1 receptorje presega območje terapevtskih odmerkov. Predlagan mehanizem delovanja zmanjšanja srčne frekvence in sile krčenja, ki vodi do zmanjšanja srčnega iztisa, je osnova

antihipertenzivnega učinka zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Opaženo zmanjšanje aktivnosti renina v plazmi vpliva tudi na antihipertenzijske lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Perindopril/indapamid
Pri bolnikih s hipertenzijo, ne glede na starost, kombinacija perindopril/indapamid deluje na diastolični in sistolični arterijski tlak v ležečem ali stoječem položaju z od odmerka odvisnim antihipertenzivnim učinkom. Med kliničnimi preskušanji je sočasna uporaba perindoprila in indapamida povzročila sinergijske antihipertenzivne učinke v primerjavi z uporabo vsakega zdravila posebej.

Perindopril
Perindopril je aktiven pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi do zmerni ali hudi. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka je opaženo v ležečem in stoječem položaju.

Antihipertenzivno delovanje po enkratnem odmerku je največje med 4 in 6 urami po dajanju in traja več kot 24 ur.

Obstaja visoka stopnja preostalega blokiranja angiotenzinske konvertaze po 24 urah, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzovejo, se krvni tlak normalizira po enem mesecu in se vzdržuje brez tahifilaksije.

Prenehanje zdravljenja nima povratnega učinka na hipertenzijo.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti in obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Če je potrebno, dodajanje tiazidnega diuretika povzroči aditivno sinergijo.

Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze s tiazidnim diuretikom zmanjša tveganje hipokaliemije, ki je povezano s samim diuretikom.

Indapamid
Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Pojavlja se že pri odmerkih, ki imajo le minimalne diuretične lastnosti.

Njegovo antihipertenzivno delovanje je sorazmerno z izboljšanjem arterijske podajnosti ter zmanjšanjem celotnega in arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Ko je odmerek tiazidnega in sorodnega diuretika presežen, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej stopnjujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, odmerka ne smete povečati.

Poleg tega je bilo dokazano, da indapamid kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno pri bolnikih s hipertenzijo:
- nima učinka na presnovo lipidov: trigliceridi, holesterol LDL in holesterol HDL,
- nima učinka na presnovo ogljikovih hidratov, tudi pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo.

Amlodipin
Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan zagotavlja klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v ležečem in stoječem položaju v celotnem 24-urnem obdobju. Zaradi počasnega začetka delovanja akutna hipotenzija ni značilnost dajanja amlodipina.

Amlodipin ni bil povezan z nobenimi neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami lipidov v plazmi in je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Bisoprolol
Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta-1 tudi bisoprolol ublaži učinek adrenalina na srčno tkivo, zaradi česar se zmanjšata srčni utrip in moč krčenja, kar zniža krvni tlak. Poleg tega lahko zmanjšanje plazemske ravni renina prispeva k antihipertenzivnemu učinku prek zmanjšanja perifernega žilnega upora.

Klinična učinkovitost in varnost

Perindopril/indapamid/amlodipin/bisoprolol
Opravljena je bila 2-mesečna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija III. faze z dvema skupinama, katere primarni cilj je bil dokazati superiorno učinkovitost pri zmanjšanju sistoličnega krvnega tlaka v ambulanti po 2 mesecih zdravljenja z zdravilom Quadrixam v primerjavi z nadaljevanjem trotirnega antihipertenzivnega zdravljenja s perindoprilom, indapamidom in amlodipinom v optimalnem odmerku, ki ga bolniki prenašajo, pri bolnikih z neobvladovano hipertenzijo po 2-mesečnem uvajalnem obdobju v okviru trotirnega zdravljenja.
Skupno je bilo randomiziranih 183 bolnikov, ki so prejemali zdravilo Quadrixam (10/2,5/5/5 mg ali 10/2,5/10/5 mg) ali trotirno zdravljenje s perindoprilom, indapamidom in amlodipinom (10/2,5/5 ali 10/2,5/10 mg): 53,0 % je bilo moških, povprečna starost je bila 57,4 leta, povprečni ITM je bil 28,2 kg/m², povprečni krvni tlak v ambulanti je bil 150,3/90,0 mmHg in srčna frekvenca pri sedenju je bila v povprečju 77,9 utripov na minuto.
Po 2 mesecih je bilo povprečno zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka v ambulanti -20,7 mmHg v skupini, ki je prejemala zdravilo Quadrixam, v primerjavi z -11,3 mmHg v skupini, ki je prejemala trotirno zdravljenje, z razliko med zdravljenjema -8,0 mmHg (95-odstotni IZ: -12,0 do -4,1) (primarni opazovani dogodek, $p < 0,0001$).
Ambulantno spremljanje krvnega tlaka je pokazalo znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka v 24 urah za -14,1 mmHg z zdravilom Quadrixam v primerjavi z -7,0 mmHg s trotirnim zdravljenjem, pri čemer je bila razlika v zdravljenju -7,5 mmHg (95-odstotni IZ: -11,0 do -4,1) ($p < 0,0001$).
Diastolični krvni tlak v ambulanti se je pri trotirnem zdravljenju zmanjšal za -10,5 mmHg v primerjavi z -5,3 mmHg, pri čemer je razlika v zdravljenju znašala -6,14 (95-odstotni IZ: -9,0 do -3,3) ($p < 0,0001$).
Nadaljnje analize meritev krvnega tlaka v ordinaciji, ambulantnih meritev in meritev krvnega tlaka na domu so potrdile glavne rezultate učinkovitosti.
Med študijo ni bilo nobenih pomislekov glede varnosti. Varnostni profil zdravila Quadrixam je bil podoben varnostnemu profilu trotirnega zdravljenja.

Učinek zdravila Quadrixam na obolevnost in umrljivost ni bil raziskan.

Perindopril/indapamid
Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa aktivno nadzorovana študija PICXEL je z ehokardiografijo ocenila učinek kombinacije perindopril/indapamid na hipertrofijo levega prekata (LVH) v primerjavi z monoterapijo z enalaprilom.

V raziskavi PICXEL so bili bolniki s hipertenzijo s hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata (LVMI) > 120 g/m^2 pri moških in > 100 g/m^2 pri ženskah) naključno izbrani za zdravljenje s perindopril terc-butilaminom 2 mg (enakovredno 2,5 mg perindopril arginina)/indapamidom 0,625 mg ali enalaprilom 10 mg enkrat na dan v enoletnem zdravljenju. Odmerek je bil prilagojen glede na uravnanost krvnega tlaka do odmerkov perindopril terc-butilamina 8 mg (kar ustreza 10 mg perindopril arginina) in indapamida 2,5 mg ali enalaprila 40 mg enkrat na dan. Le 34 % preiskovancev je ostalo na zdravljenju s perindopril terc-butilaminom 2 mg (kar ustreza 2,5 mg perindopril arginina)/indapamidom 0,625 mg (v primerjavi z 20 % z enalaprilom 10 mg). Ob koncu zdravljenja se je vrednost LVMI v randomizirani populaciji bolnikov značilno bolj zmanjšala v skupini s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) kot v skupini z enalaprilom (-1,1 g/m²). Razlika med skupinama v spremembi LVMI je bila -8,3 (95-odstotni IZ (-11,5; -5,0), $p < 0,0001$).

Boljši učinek na LVMI je bil dosežen z višjimi odmerki perindoprila/indapamida od tistih, ki so bili odobreni za perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg in perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

Kar zadeva krvni tlak, so bile ocenjene povprečne razlike med skupinama v randomizirani populaciji -5,8 mmHg (95-odstotni IZ (-7,9; -3,7), p < 0,0001) za sistolični krvni tlak in -2,3 mmHg (95-odstotni IZ (-3,6; -0,9), p = 0,0004) za diastolični krvni tlak v korist skupine, ki je prejemala perindopril/indapamid.

Študija ADVANCE je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, faktorsko zasnovano preskušanje 2 x 2, namenjeno ugotavljanju koristi znižanja krvnega tlaka s fiksno kombinacijo perindoprila/indapamida v primerjavi s placebom poleg trenutne standardne terapije (dvojna slepa primerjava) in strategije intenzivnega uravnavanja glukoze na podlagi gliklazida MR (cilj HbA1c 6,5 % ali manj) v primerjavi s standardnim obvladovanjem glukoze (zasnova PROBE [Prospective Randomised Open Study with Blinded Evaluation]) z opazovanjem večjih makrovaskularnih in mikrovaskularnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih makrovaskularnih (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida) in mikrovaskularnih (nova nefropatija ali poslabšanje obstoječe in bolezen oči) dogodkov.

Skupno je bilo v preskušanje vključenih 11.140 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečne vrednosti: starost 66 let, indeks telesne mase (ITM) 28 kg/m2, trajanje sladkorne bolezni 8 let, HbA1c 7,5 % in sistolični krvni tlak/diastolični krvni tlak 145/81 mmHg). Med njimi je bilo 83 % hipertenzivnih, 32 % z anamnezo makrovaskularne bolezni in 10 % z anamnezo mikrovaskularne bolezni, 27 % pa jih je imelo mikroalbuminurijo. Sočasno zdravljenje je vključevalo zdravila za zniževanje krvnega tlaka (75 %), zdravila za zniževanje lipidov (35 %, predvsem statine 28 %), aspirin ali druge antitrombotike (47 %).

Po šesttedenskem pripravljalnem obdobju z odprto kombinacijo perindopril/indapamid in običajnim zdravljenjem za zniževanje glukoze so bolnikom naključno dodelili placebo (n = 5.571) ali kombinacijo perindopril/indapamid (n = 5.569).

Po spremljanju, ki je v povprečju trajalo 4,3 leta, je bil rezultat zdravljenja s kombinacijo perindoprila/indapamida signifikantno zmanjšanje relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek za 9 % (95 % IZ [0,828;0,996], p = 0.041).

Ta korist je bila posledica pomembnega zmanjšanja relativnega tveganja za 14 % pri skupni umrljivosti (95-odstotni IZ [0,75;0,98], p = 0,025), za 18 % pri srčno-žilnih smrtih (95-odstotni IZ [0,68;0,98], p = 0,027) in za 21 % pri skupnih ledvičnih dogodkih (95-odstotni IZ [0,74;0,86], p < 0,001) v skupini, ki je prejemala perindopril/indapamid, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo.

V podskupini bolnikov s hipertenzijo se je v skupini s perindoprilom/indapamidom v primerjavi s skupino s placebom za 9 % zmanjšalo relativno tveganje za kombinirane velike makrovaskularne in mikrovaskularne dogodke (95-odstotni IZ [0,82;1,00], p = 0,052).

V skupini, ki je prejemala perindopril/indapamid, je prišlo tudi do pomembnega relativnega zmanjšanja tveganja za 16 % pri skupni umrljivosti (95-odstotni IZ [0,73;0,97], p = 0,019), za 20 % pri srčno-žilnih smrtih (95-odstotni IZ [0,66;0,97], p = 0,023) in za 20 % pri skupnih ledvičnih dogodkih (95-odstotni IZ [0,73;0,87], p < 0,001) v skupini, ki je prejemala perindopril/indapamid, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo.

Koristi intervencije za znižanje krvnega tlaka so bile neodvisne od tistih, ki so jih opazili pri strategiji intenzivnega uravnavanja glukoze.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):
V dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) so preučevali uporabo kombinacije zaviralca ACE z antagonistom receptorjev angiotenzina II.

Študija ONTARGET je bila izvedena pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorne bolezni tipa 2, ki so jo spremljali dokazi o poškodbah končnih organov. VA NEPHRON-D je bila študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Te študije niso pokazale pomembnih ugodnih učinkov na ledvične in/ali kardiovaskularne izide in umrljivost, medtem ko so v primerjavi z monoterapijo opazili povečano tveganje za hiperkaliemijo, akutno poškodbo ledvic in/ali hipotenzijo. Glede na podobne farmakodinamične lastnosti so ti rezultati pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II.
Zato se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno pri bolnikih z diabetično nefropatijo.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila zasnovana za preskušanje koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, boleznijo srca in ožilja ali obojim. Študija je bila predčasno zaključena zaradi povečanega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili številčno pogostejši v skupini z aliskirenom kot v skupini s placebom, prav tako so v skupini z aliskirenom pogosteje poročali o neželenih učinkih in resnih neželenih dogodkih (hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija) kot v skupini s placebom.

Amlodipin
Za primerjavo novejših terapij z zdravili amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravljenji prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji je bila izvedena randomizirana dvojno slepa študija obolevnosti in umrljivosti, imenovana Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).

Skupno je bilo randomiziranih 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, ki so jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodatni dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, vključno s/z: predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali dokumentacijo drugih aterosklerotičnih bolezni srca in ožilja (skupaj 51,5 %), sladkorno boleznijo tipa 2 (36,1 %), HDL-H < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, diagnosticirano z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), trenutnim kajenjem cigaret (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil kombinacija koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v primarnem opazovanem dogodku: RR 0,98 (95-odstotni IZ [0,90–1,07], p = 0,65). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) značilno višja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, RR 1,38, (95-odstotni IZ [1,25–1,52], p < 0,001)). Vendar med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov (RR 0,96 (95-odstotni IZ [0,89–1,02], p = 0,20).

Pediatrična populacija
Podatki o uporabi zdravila Quadrixam pri otrocih niso na voljo. Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Quadrixam za vse podskupine pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Quadrixam
Sočasna uporaba perindoprila, indapamida, amlodipina in bisoprolola ne spremeni njihovih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z ločeno uporabo.

Perindopril
<u>Absorpcija in biološka uporabnost</u>

Po peroralni uporabi je absorpcija perindoprila hitra, najvišja koncentracija pa je dosežena v 1 uri (perindopril je predzdravilo, perindoprilat pa aktivni presnovek). Razpolovni čas perindoprila v plazmi je enak 1 uri. Ker zaužitje hrane zmanjša pretvorbo v perindoprilat in s tem biološko uporabnost, je treba perindopril zaužiti peroralno v enkratnem dnevnem odmerku zjutraj pred obrokom.

Porazdelitev
Volumen porazdelitve je približno 0,2 l/kg za nevezan perindoprilat. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi je 20 %, predvsem na encim, ki pretvarja angiotenzin, vendar je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija
Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov danega odmerka perindoprila pride v krvni obtok kot aktivni presnovek perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata ima perindopril pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Najvišja koncentracija perindoprilata v plazmi je dosežena v 3 do 4 urah.

Izločanje
Perindoprilat se izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije pa je približno 17 ur, kar v 4 dneh povzroči stanje dinamičnega ravnovesja.

Linearnost/nelinearnost
Dokazano je bilo linearno razmerje med odmerkom perindoprila in njegovo plazemsko izpostavljenostjo.

Posebne populacije
Starejši bolniki
Izločanje perindoprilata je zmanjšano pri starejših in tudi pri bolnikih s srčno ali ledvično odpovedjo.

Ledvična okvara
Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci je zaželena glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina). Dializni očistek perindoprilata je enak 70 ml/min.

Jetrna okvara
Pri bolnikih s cirozo se farmakokinetika perindoprila spremeni, jetrni očistek matične molekule se zmanjša za polovico. Vendar se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Indapamid
Absorpcija
Indapamid se hitro in popolnoma absorbira iz prebavnega trakta.
Najvišja koncentracija v plazmi je pri ljudeh dosežena približno eno uro po peroralni uporabi zdravila.

Porazdelitev
Vezava na plazemske beljakovine je 79 %.

Presnova in izločanje
Razpolovni čas izločanja je med 14 in 24 urami (povprečno 18 ur). Ponavljajoče se dajanje ne povzroča kopičenja.

Izločanje poteka predvsem v urinu (70 % odmerka) in blatu (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne populacije
Ledvična okvara
Farmakokinetika je pri bolnikih z ledvično insuficienco nespremenjena.

Amlodipin
Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira z najvišjimi ravnmi v krvi 6–12 ur po odmerku. Absolutna biološka uporabnost je ocenjena na 64 do 80 %.

Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev
Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na beljakovine v plazmi.

Presnova
Amlodipin se v jetrih obsežno presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči z urinom.

Izločanje
Končni razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 35–50 ur in je skladen z odmerjanjem enkrat na dan.

Posebne populacije
Starejši bolniki
Čas za doseganje najvišjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben.
Očistek amlodipina se pri starejših bolnikih običajno zmanjša, kar ima za posledico povečanje AUC in razpolovnega časa izločanja.
Podaljšanje AUC in razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo pričakovano za preučevano starostno skupino bolnikov.

Jetrna okvara
Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z jetrno insuficienco imajo zmanjšan očistek amlodipina, kar ima za posledico daljši razpolovni čas in povečanje AUC za približno 40–60 %.

Bisoprolol
Absorpcija
Bisoprolol se absorbira in ima po peroralni uporabi približno 90 % biološke uporabnosti.

Porazdelitev
Volumen porazdelitve je 3,5 l/kg. Vezava bisoprolola na beljakovine v plazmi je približno 30 %.

Biotransformacija in izločanje
Bisoprolol se izloča iz telesa na dva načina. 50 % se presnovi v jetrih v neaktivne presnovke, ki se nato izločijo skozi ledvice. Preostalih 50 % se izloča skozi ledvice v nemetabolizirani obliki. Skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovni čas v plazmi 10–12 ur daje 24-urni učinek po odmerjanju enkrat na dan.

Linearnost/nelinearnost
Kinetika bisoprolola je linearna in neodvisna od starosti.

Posebne populacije
Ledvična/jetrna okvara
Ker izločanje poteka v ledvicah in jetrih v enakem obsegu, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvično insuficienco. Farmakokinetike pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic niso preučevali. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (stopnja III po NYHA) so ravni bisoprolola v plazmi višje, razpolovni čas pa podaljšan v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je 64 ± 21 ng/ml pri dnevnem odmerku 10 mg, razpolovni čas pa je 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril
V študijah kronične peroralne toksičnosti (podgane in opice) je ciljni organ ledvica z reverzibilno poškodbo.
V študijah *in vitro* ali *in vivo* niso opazili mutagenosti. V dolgoročnih študijah na podganah in miših niso opazili kancerogenosti.
Študije škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja (podgane, miši, kunci in opice) niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah podgan.
Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin.

Indapamid
Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40- do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.

Indapamid ni pokazal mutagenih ali kancerogenih lastnosti. Študije reproduktivne toksičnosti niso pokazale embriotoksičnega ali teratogenega učinka pri podganah, miših in kuncih.
Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah.

Perindopril/indapamid
Kombinacija perindoprila/indapamida ima nekoliko večjo toksičnost kot posamični učinkovini. Zdi se, da ledvične manifestacije pri podganah niso potencirane. Vendar pa kombinacija povzroča gastrointestinalno toksičnost pri psu in zdi se, da so toksični učinki na mater pri podganah povečani (v primerjavi s perindoprilom).

Kljub temu se ti neželeni učinki pojavljajo v odmerkih, ki ustrezajo zelo izraziti varnostni meji v primerjavi z uporabljenimi terapevtskimi odmerki.

Predklinične študije, izvedene ločeno s perindoprilom in indapamidom, niso pokazale genotoksičnega, kancerogenega ali teratogenega potenciala.

Amlodipin
Študije razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale kasnejši datum skotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšano preživetje mladičev pri odmerkih, ki so približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na podlagi vrednosti mg/kg.

Pri podganah, zdravljenih z amlodipinom (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-krat* največji priporočeni odmerek za človeka 10 mg na podlagi mg/m^2), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji na podganah, v kateri so podganji samci 30 dni prejemali amlodipinijev besilat v odmerku, primerljivem z odmerkom za človeka, preračunano na telesno maso (mg/kg), so ugotovili znižane vrednosti folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic..
Študije mutagenosti niso pokazale učinkov, povezanih z zdravilom, niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.
Pri podganah in miših, ki so 2 leti s hrano dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m2 izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale.
*na podlagi telesne mase bolnika 50 kg.

Bisoprolol
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol pri visokih odmerkih povzročil maternalno toksičnost (zmanjšan vnos hrane in zmanjšana telesna masa) in toksičnost za zarodek/plod (povečana incidenca resorpcije, zmanjšana porodna masa potomcev, zastoj telesnega razvoja), vendar ni bil teratogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul

smukec (E553b)

Tablete argininijevega perindoprilata/indapamida

Jedro tablete:

- kalcijev karbonat (E170)
- predgelirani koruzni škrob
- mikrokristalna celuloza (E460)
- natrijev karmelozat, premreženi (E468)
- magnezijev stearat (E470b)
- koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga tablete:

- glicerol (E422)
- hipromeloza 2910 (E464)
- makrogol 6000
- magnezijev stearat (E470b)
- titanov dioksid (E171)

Obložena zrnca bisoprololijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem in obložena zrnca amlodipinijevega besilata s takojšnjim sproščanjem

- mikrokristalna celuloza (E460)
- hipromeloza 2910 (E464)

Ovojnica kapsule

- želatina (E441)
- titanov dioksid (E171)
- briljantno modra FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Vsebnost črnila

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- raztopina amonijaka (E527)
- črni železov oksid (E172)
- kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 trdih kapsul v PP-tulcu, zaprtim s polietilenskim zamaškom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03334/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14. 7. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 3. 2026