

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quadrixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Quadrixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu), 1,25 mg indapamidu, 6,94 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny) oraz 5 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 4,24 mg bisoprololu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Quadrixam o mocy 5 mg + 1,25 mg + 5 mg + 5 mg: kapsułka żelatynowa twarda (o długości około 19 mm i średnicy około 7 mm), z czarnym nadrukiem „1” na białym korpusie i z niebieskim wieczkiem, zawierająca jedną białą tabletkę powlekaną z peryndoprylem z arginina oraz indapamidem (równowartość 5 mg peryndoprylu z arginina i 1,25 mg indapamidu), 60 mg jasnożółto-zielonych granulek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu z amlodypiną (równowartość 5 mg amlodypiny) oraz 60 mg białych lub lekko białych granulek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu z bisoprololu fumaranem (równowartość 5 mg bisoprololu fumaranu).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Quadrixam o mocy 5 mg + 1,25 mg + 5 mg + 5 mg, jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania peryndoprylu, indapamidu, amlodypiny i bisoprololu podawanych jednocześnie w takich samych dawkach i w oddzielnych produktach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zwykła dawka to jedna kapsułka przyjmowana raz na dobę rano przed śniadaniem.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia.

Jeżeli jest konieczna zmiana dawkowania, należy dostosować dawki poszczególnych składników.

Jeżeli rozważa się przerwanie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki poszczególnych składników, gdyż nagłe przerwanie stosowania bisoprololu może prowadzić do efektu „z odbicia”.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Quadrixam w zależności od czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Standardowa opieka medyczna będzie obejmować częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu we krwi.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) podawanie leku jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), Quadrixam w dawkach 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg jest przeciwwskazany.

Jednoczesne stosowanie produktu Quadrixam z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby produkt Quadrixam jest przeciwwskazany.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, produkt Quadrixam należy podawać z ostrożnością, ponieważ nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Quadrixam u dzieci oraz młodzieży nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy, pochodne dihydropirydyny, na którykolwiek inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostra niewydolność serca lub okres wystąpienia epizodów dekomensacji niewydolności serca, wymagających stosowania dożylniej terapii inotropowej.
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z nieleczoną, zdekomensowaną niewydolnością serca.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stosowania stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-przedsionkowy.
- Objawowa bradykardia (częstość akcji serca mniejsza niż 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem terapii).
- Objawowe niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg).
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie aorty wysokiego stopnia).
- Ciężka astma oskrzelowa.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.

- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.
- Pacjenci dializowani.
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) w przypadku dawek produktu złożonego zawierającego 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg - peryndoprylu, indapamidu, amlodypiny i bisoprololu (tj. Quadrixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg oraz Quadrixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy prowadzącej do jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).
- Hipokaliemia.
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny / idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Encefalopatia wątrobowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu Quadrixam z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Quadrixam wcześniej niż po upływie 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania każdego ze składników odnoszą się do produktu Quadrixam.

Przerwanie leczenia

Nie wolno nagle przerywać terapii bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, chyba że jest to wyraźnie wskazane, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca. Rozpoczęcie i zakończenie leczenia bisoprololem wymaga regularnej kontroli. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, stosując poszczególne składniki, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, jednocześnie rozpoczynając terapię zastępczą, jeśli jest to konieczne.

Niewydolność serca / ciężka niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z ostrożnością. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zgłaszana częstość wystąpienia obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie placebo. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy ostrożnie stosować antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, ponieważ mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza od zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością naczyń wieńcowych leczenia beta-adrenolitykami nie należy przerywać: inhibitor ACE należy dodać do beta-adrenolityku.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Bisoprolol należy podawać ostrożnie pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Dławica Prinzmetala

Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności receptorów beta 1, nie można całkowicie wykluczyć napadów dławicy piersiowej podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z dławicą Prinzmetala.

Przełom nadciśnieniowy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym nie zostały ustalone.

Zarostowa choroba tętnic obwodowych

Może nastąpić nasilenie objawów, zwłaszcza na początku terapii.

Miażdżyca tętnic

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małej dawki.

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

Chociaż kardioselektywne (beta 1) beta-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż nieselektywne beta-adrenolityki, tak jak w przypadku wszystkich beta-adrenolityków, należy ich unikać u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieją wskazania kliniczne do ich stosowania. W przypadku wystąpienia wskazań, produkt Quadrixam może być stosowany z ostrożnością. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki, a pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia nowych objawów (np. duszności, nietolerancji wysiłku, kaszlu). W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporu dróg oddechowych, dlatego dawka beta 2-stymulatorów może wymagać zwiększenia.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano wystąpienie suchego kaszlu. Charakteryzuje się on uporczywością i ustąpieniem po zaprzestaniu leczenia. W przypadku wystąpienia tego objawu należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną. Jeśli nadal preferowane jest stosowanie inhibitora ACE, można rozważyć kontynuację leczenia.

Zabiegi chirurgiczne / znieczulenie ogólne

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość wystąpienia arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu na potencjalne interakcje z innymi produktami leczniczymi, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli uzna się za konieczne odstawienie terapii beta-adrenolitykami przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie w trakcie znieczulenia, zwłaszcza gdy podany środek znieczulający ma potencjał hipotensyjny. Dlatego zaleca się, aby leczenie długo działającymi inhibitorami ACE tj. peryndoprylem, przerwać, jeśli to możliwe, na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

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

Jednoczesne stosowanie bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi generalnie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Lit

Jednoczesne stosowanie litu oraz produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid zazwyczaj nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty i należy ściśle monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie tętnicze. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Leki oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Neutropenia / agranulocytoza / małopłytkowość / niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię i (lub) agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko.

Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani rzadko zgłaszano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Quadrixam i wdrożyć odpowiednie leczenie oraz obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów przed wypisaniem pacjenta ze szpitala (patrz również „Przerwanie leczenia” powyżej). W przypadkach, gdy obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zazwyczaj ustępuje on bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwhistaminowych może złagodzić objawy.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnie lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne podanie roztworu epinefryny 1:1 000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, zgłaszano większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli leczenie produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan zostanie przerwane, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

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

Reakcje anafilaktoidalne podczas leczenia odczulającego

Odnotowano pojedyncze doniesienia o pacjentach, u których wystąpiły długotrwałe, zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne podczas przyjmowania inhibitorów ACE w trakcie leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoł, os).

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z alergią poddawanych odczulaniu i unikać ich stosowania u pacjentów otrzymujących immunoterapię jadem. Jednak reakcjom tym można zapobiec poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE na co najmniej 24 godziny przed leczeniem u pacjentów, którzy wymagają zarówno stosowania inhibitorów ACE, jak i odczulania (w przypadku nagłego przerwania leczenia patrz także „Przerwanie leczenia” powyżej).

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktoidalnych. Leczenie epinefryną nie zawsze przynosi oczekiwany skutek terapeutyczny.

Reakcje anafilaktoidalne podczas aferezy LDL

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały reakcje anafilaktoidalne zagrażające życiu. Uniknięto tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy (w przypadku nagłego przerwania leczenia patrz również „Przerwanie leczenia” powyżej).

Reakcje anafilaktoidalne u pacjentów poddawanych hemodializie

Reakcje anafilaktoidalne zgłaszano u pacjentów dializowanych za pomocą błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Czynność nerek

- Nie badano działania produktu złożonego Quadrixam w zaburzeniach czynności nerek. W razie zaburzeń czynności nerek, dawki produktu Quadrixam powinny być takie, jak w przypadku podawania poszczególnych składników oddzielnie.
- W przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.
- U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), przeciwwskazane jest stosowanie produktu Quadrixam zawierającego peryndopryl, indapamid, amlodypinę, bisoprolol w dawkach: 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg (tj. Quadrixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg i Quadrixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg).
- U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniej istniejących widocznych zmian w nerkach, i u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, leczenie należy dostosować (w przypadku nagłego przerwania leczenia patrz również „Przerwanie leczenia” powyżej). U tych pacjentów standardowa opieka medyczna obejmuje częstą kontrolę stężenia potasu i kreatyniny, po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące w okresie stabilizacji terapeutycznej. Niewydolność nerek zgłaszano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z zasadniczą niewydolnością nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu w przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub jedynej czynnej nerki.
- Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, utraty wody i elektrolitów, itd.). Podczas stosowania peryndoprylu obserwowano znaczną stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w przypadku znacznego niedoboru wody i elektrolitów (ściśła dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów, których ciśnienie krwi było początkowo niskie, w przypadku zwężenia tętnicy nerkowej, zastoinowej niewydolności serca lub marskości wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu przez inhibitor ACE może zatem spowodować, zwłaszcza w momencie pierwszego podania i w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, co wskazuje na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy, chociaż rzadko, może to wystąpić nagle i w dowolnym momencie leczenia.
W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może powodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.
- Tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie zaburzona (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku wartość stężenia kreatyniny w osoczu należy dostosować do wieku, masy ciała i płci.
Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, spowodowana początkowym podawaniem leków moczopędnych, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa

niewydolność nerek nie powoduje negatywnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, ale może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

- Amlodypinę można stosować w zwykłych dawkach u pacjentów z niewydolnością nerek. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek.

Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz sodu

- Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku wcześniejszego niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy przeprowadzać regularne badania w celu wykrycia klinicznych objawów niedoboru wody i elektrolitów, które mogą wystąpić wraz ze współistniejącymi epizodami biegunki lub wymiotów. U takich pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać podania izotonicznego roztworu soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po uzyskaniu dostatecznej objętości krwi i wartości ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie od mniejszej dawki lub stosując tylko jedną substancję czynną.
- Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego konieczne jest regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu. Oznaczenie stężenia sodu należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Podawanie jakiegokolwiek leku moczopędnego może powodować hiponatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatremia z hipowolemią mogą być przyczyną odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Niemniej jednak, stosowanie inhibitorów ACE może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, którzy oczekują na operację korekcyjną lub gdy operacja nie jest możliwa.

Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia i niewydolności nerek, gdy pacjent ze zwężeniem obu tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę jest leczony inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3). Leczenie diuretykami może być czynnikiem dodatkowo zwiększającym to ryzyko. Utrata czynności nerek może wystąpić nawet przy niewielkich zmianach stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów ze zwężeniem tylko jednej tętnicy nerkowej. Jeżeli Quadrixam zalecono pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małej dawki, należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Stężenie potasu

- Skojarzenie indapamidu z peryndoprylem, amlodypiną i bisoprololem nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.
- U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, zwłaszcza odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub przyjmowanie innych leków, powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy

(np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol) a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne zaburzenia rytmu serca, czasami zakończone zgonem. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagoniści receptora angiotensyny należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, a także należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych środków zostanie uznane za właściwe, należy je stosować ostrożnie i często monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

- Niedobór potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko w przypadku stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w kontekście ciężkiej hipokaliemii. Należy zapobiegać wystąpieniu ryzyka zmniejszonego stężenia potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach wysokiego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) niedożywione, niezależnie od tego, czy przyjmują wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie glikozydów nasercowych na serce i ryzyko zaburzeń rytmu serca. Pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od jego pochodzenia (wrodzonego lub jatrogenie indukowanego), również są w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, sprzyja wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu, w tym *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem. We wszystkich przypadkach konieczna jest częsta kontrola stężenia potasu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu powinno być wykonane w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia. W razie stwierdzenia hipokaliemii należy wdrożyć leczenie wyrównawcze. Hipokaliemia w połączeniu z hipomagnezmią może być oporna na leczenie, jeśli nie zostanie skorygowane stężenie magnezu w surowicy.

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczące zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc (patrz punkt 4.8).

Stężenie magnezu w osoczu

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezmię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania produktu złożonego Quadrixam w zaburzeniach czynności wątroby. Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego, Quadrixam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od mniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki.

Encefalopatia wątrobowa

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. Jeśli to wystąpi, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Quadrixam (w przypadku nagłego przerwania leczenia patrz także: „Przerwanie leczenia” powyżej).

Kwas moczowy

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi istnieje tendencja występowania napadów dny moczanowej.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy nie należy podawać bisoprololu przed zablokowaniem receptorów alfa.

Pierwotny aldosteronizm

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

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje skłonność do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, od zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie kontrolować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE. Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. Bisoprolol może maskować objawy hipoglikemii (np. tachykardię lub palpacje).

Ścisła głódówka

Bisoprolol należy podawać ostrożnie u pacjentów stosujących ścisłą głódówkę.

Nadwrażliwość na światło

Przypadki reakcji nadwrażliwości na światło zgłaszano podczas stosowania tiazydów i leków tiazydopodobnych (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło w czasie terapii, zaleca się przerwanie leczenia (w przypadku nagłego przerwania leczenia, patrz również „Przerwanie leczenia” powyżej). Jeżeli ponowne podanie diuretyku uznane zostanie za konieczne, zaleca się ochronę obszarów ciała narażonych na działanie słońca lub sztucznego promieniowania UVA.

Łuszczyca

U pacjentów chorych na łuszczycę lub tych, u których w przeszłości występowała łuszczyca, beta-adrenolityki (np. bisoprolol) należy stosować wyłącznie po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Tyreotoksykoza

W czasie leczenia bisoprololem objawy tyreotoksykozy mogą być maskowane.

Wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą wysięk naczyniówkowy z ubytkiem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy to: nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym sposobem leczenia jest jak najszybsze zaprzestanie podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, konieczne może być rozważenie natychmiastowego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą być: nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ciąża

Inhibitory ACE nie powinny być stosowane w czasie ciąży. Dopóki nie uzna się kontynuowania terapii inhibitorem ACE za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa, dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małego stężenia reniny w osoczu w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, w celu uniknięcia nagłego niedociśnienia. Zwiększenie dawki amlodypiny u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Sportowcy

Sportowcy powinni wziąć pod uwagę, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może powodować pozytywny wynik testu antydopingowego.

Substancje pomocnicze

Quadrixam zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Quadrixam przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem Quadrixam może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas – amilorid. Połączenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się skojarzenia produktu Quadrixam z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek – ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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

<u>Jednoczesne stosowanie niezalecane</u>		
<i>Składniki</i>	<i>Znana interakcja z następującym produktem</i>	<i>Interakcja z innym produktem leczniczym</i>
Peryndopryl/ indapamid	<i>Lit</i>	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się skojarzonego stosowania peryndoprylu i indapamidu z litem, jeśli jednak jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).
Peryndopryl	<i>Aliskiren</i>	U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).
	<i>Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II</i>	Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu

		ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (np. przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
	<i>Estramustyna</i>	Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
	<i>Leki oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu</i>	Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wymienionymi powyżej lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednak jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. W przypadku stosowania spironolaktonu w niewydolności serca – patrz „Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności”.
Amlodypina	<i>Dantrolen (infuzja)</i>	U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej i w leczeniu hipertermii złośliwej.
	<i>Grejpfruty lub sok grejpfrutowy</i>	U niektórych pacjentów może być zwiększona biodostępność, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.
Bisoprolol	<i>Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)</i>	Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może nasilić niewydolność serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe przerwanie stosowania tych leków, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia tętniczego „z odbicia”.
	<i>Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)</i>	Może być nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe.

	<i>Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu</i>	Negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylnie werapamilu u pacjentów, którzy są leczeni beta-adrenolitykami, może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego.
<i>Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności</i>		
<i>Składniki</i>	<i>Znana interakcja z następującym produktem</i>	<i>Interakcja z innym produktem leczniczym</i>
Peryndopryl/ indapamid	<i>Baklofen</i>	Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.
	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dużych dawkach)</i>	Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Połączenie leków należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.
Peryndopryl	<i>Leki moczopędne nieoszczędzające potasu</i>	U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza tych, u których występują zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Możliwość wystąpienia działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu. W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki. W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy

		<p>rozpocząć od bardzo małej dawki, jeśli to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.</p> <p>We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy kontrolować czynność nerek (stężenia kreatyniny).</p>
	<i>Leki moczopędne oszczędzające potas (epplerenon, spironolakton)</i>	<p>Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.</p> <p>Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.</p> <p>Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.</p>
	<i>Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące)</i>	<p>Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p>
Indapamid	<i>Produkty lecznicze powodujące torsade de pointes</i>	<p>Z powodu ryzyka hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w połączeniu z produktami leczniczymi, które wywołują <i>torsade de pointes</i>, takimi jak, ale nie wyłącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leki przeciwwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); - leki przeciwwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); - niektóre leki przeciwpsychotyczne: pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna); pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd); pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol); inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd); - inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

		Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.
	<i>Amfoterycyna B (iv.), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę jelit</i>	Zwiększenie ryzyka małego stężenia potasu (działanie addytywne). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i wyrównać je, jeśli konieczne; szczególna ostrożność jest wymagana w przypadku stosowania glikozydów nasercowych. Należy stosować leki przeczyszczające niepobudzające perystaltyki.
	<i>Glikozydy nasercowe</i>	Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia predysponują do toksycznego działania glikozydów nasercowych. Zaleca się kontrolę stężenia potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG, a w razie konieczności należy ponownie rozważyć sposób leczenia.
	<i>Allopuryinol</i>	Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.
Amlodypina	<i>Induktory CYP3A4</i>	W przypadku równoczesnego podawania znanych induktorów CYP3A4, stężenie amlodypiny w osoczu może się zmieniać. Dlatego należy monitorować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki zarówno w trakcie, jak i po jednoczesnym leczeniu, w szczególności silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego).
	<i>Inhibitory CYP3A4</i>	Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczny nadzór kliniczny oraz dostosowanie dawki. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się ścisłą obserwację pacjentów.
Bisoprolol	<i>Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron)</i>	Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
	<i>Leki parasympatykomimetyczne</i>	Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększyć ryzyko bradykardii.
	<i>Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)</i>	Jednoczesne stosowanie może nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.
	<i>Glikozydy napastnicy</i>	Zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

	<i>Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina</i>	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego, nie można też wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.
	<i>Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe</i>	Nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
	<i>Środki znieczulające</i>	Oslabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (dalsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego, patrz także punkt 4.4.).
	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</i>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie hipotensyjne bisoprololu.
	<i>Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina)</i>	Leczenie skojarzone z bisoprololem może zmniejszać działanie obu stosowanych leków.
	<i>Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina)</i>	Leczenie skojarzone z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, tych leków, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.
	<i>Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny)</i>	Może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

<i>Składniki</i>	<i>Znana interakcja z następującym produktem</i>	<i>Interakcja z innym produktem leczniczym</i>
Peryndopryl/ indapamid	<i>Leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne</i>	Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).
Peryndopryl	<i>Leki przeciwnadciśnieniowe oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne</i>	Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne (takimi jak triazotan glicerolu, inne azotany lub inne leki rozszerzające naczynia krwionośne) może zwiększać ryzyko wystąpienia hipotensyjnego działania peryndoprylu.

	<i>Allopuryinol, leki cytostaticzne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid</i>	Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.
	<i>Środki znieczulające</i>	Inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych środków znieczulających.
	<i>Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe)</i>	Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz ryzyko niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
	<i>Leki sympatykomimetyczne</i>	Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
	<i>Sole złota</i>	Reakcje nitritoidalne (<i>nitritoid reactions</i> ; objawy to: nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze) rzadko zgłaszano u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie stosujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl.
Indapamid	<i>Metformina</i>	Kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 μmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μmol/l) u kobiet.
	<i>Środki kontrastujące zawierające jod</i>	W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, jeśli zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
	<i>Wapń (sole)</i>	Ryzyko zwiększonego stężenia wapnia we krwi w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
	<i>Cyklosporyna</i>	Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet w przypadku braku niedoborów wody i soli.
Amlodypina	<i>Atorwastatyna, digoksyna lub warfaryna</i>	W badaniach klinicznych amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny ani warfaryny.
	<i>Takrolimus</i>	Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi oraz dostosować jego dawkę, jeśli jest to konieczne.

	<i>Inhibitory mTOR</i>	Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększyć narażenie na inhibitory mTOR.
	<i>Cyklosporyna</i>	Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie stężeń minimalnych cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć kontrolę stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.
	<i>Symwastatyna</i>	Wielokrotne, jednoczesne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie o 77% narażenia na symwastatynę, w porównaniu do podawania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.
Bisoprolol	<i>Meflochina</i>	Zwiększa się ryzyko bradykardii.
	<i>Inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B)</i>	Nasilenie działania hipotensyjnego beta-adrenolityków, ale także zwiększenie ryzyka przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu Quadrixam podczas pierwszego trymestru ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia produktem złożonym o ustalonej dawce peryndoprylu, indapamidu, amlodypiny i bisoprololu. Quadrixam jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Quadrixam podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Quadrixam, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Ciąża

Peryndopryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są ostateczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie

inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje działanie toksyczne na ludzki płód (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indapamid

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w okresie ciąży.

Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczność reprodukcyjną po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Bisoprolol

Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód albo noworodka. Ogólnie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z zahamowaniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) mogą wystąpić u płodu i noworodka. Jeśli jest konieczne leczenie beta-adrenolitykami, zaleca się stosowanie selektywnych beta1-adrenolityków.

Bisoprololu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli leczenie bisoprololem uważa się za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują na ogół w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Peryndopryl

Ponieważ brak informacji odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania, wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Indapamid

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania indapamidu i (lub) metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Amlodypina

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, z wartością maksymalną wynoszącą 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

Bisoprolol

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania bisoprololu.

Płodność

Dane wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

Bisoprolol

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Quadrixam na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Bisoprolol, peryndopryl i indapamid nie wpływają bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, lecz u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia, po zmianie leku lub w skojarzeniu z alkoholem.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli u pacjentów wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności.

W takim przypadku zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu, indapamidu, amlodypiny i bisoprololu to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, senność, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, bradykardia, nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), kaszel, duszność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zaparcie, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, zmiana rytmu wypróżnień), świąd, wysypka, wysypka

plamkowo-grudkowa, zimne kończyny, kurcze mięśni, obrzęk okolicy kostek, astenia, obrzęk, zmęczenie i hipokaliemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem, indapamidem, amlodypiną lub bisoprololem (w czasie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu substancji czynnych podawanych oddzielnie) obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, o poniższej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina	Bisoprolol
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	-	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-	-
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko	-	-
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	-	-
	Leukopenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-	-
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-	-	-
	Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-	-	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często	-	-
	Hiperglikemia	-	-	Bardzo rzadko	-

	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko	-	-
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często	-	-
	Hipochloremia	-	Rzadko	-	-
	Hipomagnezemia	-	Rzadko	-	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	-	-	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	-	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-	-	Niezbyt często
	Koszmary senne	-	-	-	Rzadko
	Omamy	-	-	-	Rzadko
	Stan splątania	Bardzo rzadko	-	Rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często	Często
	Parestezja	Często	Rzadko	Niezbyt często	-
	Senność	Niezbyt często*	-	Często	-
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często	-
	Zaburzenie smaku	Często	-	Niezbyt często	-
	Drżenie	-	-	Niezbyt często	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często	Rzadko
	Wzmoczone napięcie	-	-	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	-	-	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	-	Nieznana	-
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-	-
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku	-	Nieznana	-	-

	niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)				
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana	Często	-
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	Nieznana	-	
	Wysięk naczyniówkowy	-	Nieznana	-	-
	Podwójne widzenie	-	-	Często	-
	Krótkowzroczność	-	Nieznana	-	-
	Zamazane widzenie	-	Nieznana	-	-
	Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek)	-	-	-	Rzadko
	Zapalenie spojówek	-	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często	-	Niezbyt często	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-	-
	Zaburzenia słuchu	-	-	-	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	Często	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	-	-
	Bradykardia	-	-	-	Bardzo często
	Nasilenie niewydolności serca	-	-	-	Często
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	-	-	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-	-
	Arytmia (w tym częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często	-
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie	-	Nieznana	-	-

	zakończony zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5				
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko*	-	Często	Rzadko
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4)	Często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-	-
	Uczucie zimna lub drętwienia w kończynach	-	-	-	Często
	Niedociśnienie ortostatyczne	-	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-	Niebyt często	-
	Duszność	Często	-	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-	Często	-
	Zaparcie	Często	Rzadko	Często	Często
	Biegunka	Często	-	Często	Często
	Niestrawność	Często	-	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko	Często	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często	-
	Zmiana częstości wypróżnień	-	-	Często	-
	Przerost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
Zapalenie żołądka	-	-	Bardzo rzadko	-	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko	Rzadko
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko	-
	Nieprawidłowa czynność wątroby	-	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-	Niezbyt często	Rzadko
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często	Rzadko
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	Często	-	-

	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	-
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko
	Łysienie	-	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Odbarwienie skóry	-	-	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	-	Niezbyt często	-
	Osutka	-	-	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Łuszczyca, nasilenie łuszczycy, wysypka łuszczycopodobna	Rzadko	-	-	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Złuszczające zapalenie skóry	-	-	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	Nieznana	-
	Obrzęk Quinckego	-	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Nieznana	Często	Niezbyt często
	Oslabienie mięśni	-	Nieznana	-	Niezbyt często
	Rabdomioliza	-	Nieznana	-	
	Obrzęk okolicy kostek	-	-	Często	-
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Niezbyt często	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często	-
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej tocznia rumieniowatego układowego	-	Nieznana	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenie oddawania moczu	-	-	Niezbyt często	-

	Oddawanie moczu w nocy	-	-	Niezbyt często	-
	Częstomocz	-	-	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	-	-	-
	Niewydolność nerek	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-	-
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko*	-	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
	Ginekomastia	-	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-	Często	Często
	Zmęczenie	-	Rzadko	Często	Często
	Obrzęk	-	-	Bardzo często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	Niezbyt często	-
	Ból	-	-	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	Niezbyt często	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	-	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	-	-	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-	-
	Zwiększenie stężenia triglicerydów	-	-	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-	-
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana	-	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana	-	-

	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-	-	-

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała zależny od dawki wpływ indapamidu:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego jest ważne. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Quadrixam u ludzi.

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid

Objawy

Najbardziej prawdopodobne objawy niepożądane przedawkowania to: niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Leczenie

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu(ów) przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych.

W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz punkt 5.2).

Amlodypina

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii.

Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganie oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

Bisoprolol

Objawy

W przypadku przedawkowania (np. dawka dobową 15 mg zamiast 7,5 mg) zgłaszano blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia, bradykardię i zawroty głowy. Na ogół, najczęstszymi spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurec oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Do chwili obecnej zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka to 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, wykazujących bradykardię i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na lek. Z tego względu obowiązkowo należy rozpocząć leczenie tych pacjentów przez stopniowe zwiększanie dawki zgodnie ze schematem przedstawionym w punkcie 4.2.

Leczenie

W przypadku przedawkowania, należy odstawić bisoprolol i wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego i zaleceń dla

innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć następujące ogólne postępowanie.

Bradykardia

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

Niedociśnienie tętnicze

Należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia)

Należy dokładnie kontrolować pacjentów oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczęć stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca

Należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli

Należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia

Należy dożylnie podać glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, inne leki złożone.

Kod ATC: C09BX06

Quadrixam to połączenie czterech składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach działania, pozwalających kontrolować ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Peryndopryl z arginina jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, indapamid – chlorosulfamylowym lekiem moczopędnym, amlodypina jest antagonistą kanału wapniowego, należącym do grupy dihydropirydyny, a bisoprolol jest wysoce selektywnym beta1-adrenolitykiem.

Farmakologiczne właściwości produktu Quadrixam wynikają z działania poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych oddzielnie.

Mechanizm działania

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia krwionośne; dodatkowo enzym ten rozkłada bradykininę, substancję rozszerzającą naczynia krwionośne, do nieczynnych heptapeptydów oraz stymuluje wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego z preferencyjnym działaniem na łożysko naczyniowe w mięśniach i nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody lub odruchowej tachykardii, przy przewlekłym leczeniu;
- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza w wyniku zniesienia hamującego działania aldosteronu w mechanizmie sprzężenia zwrotnego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- zmniejszenie obciążenia wstępnego: działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn;
- zmniejszenie obciążenia następczego: zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Indapamid

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny antagonist kanału wapniowego lub antagonist wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia szczególnie do mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie naczyń.

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym adrenergiczne receptory beta1, pozbawionym wewnętrznej aktywności stymulującej układ współczulny. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Z tego względu, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych. Zmniejszenie częstości akcji serca i siły skurczu prowadzące do zmniejszenia pojemności minutowej serca jest proponowane jako mechanizm działania leżący u podstaw działania przeciwnadciśnieniowego beta-adrenolityków. Obserwowane zmniejszenie aktywności reninowej osocza ma również działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od wieku, produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid wykazuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze zarówno

skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej lub stojącej. Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego typu synergicznego w porównaniu z każdym składnikiem podanym osobno.

Peryndopryl

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego angiotensynę, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągnięta jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.

Jeśli to konieczne, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego działania synergicznego.

Połączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Indapamid

Indapamid w monoterapii ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczekowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy przekracza się dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto, wykazano, że w leczeniu krótko-, średnio- i długotrwałym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na gospodarkę lipidową: triglicerydy, LDL-cholesterol i HDL-cholesterol;
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Amlodypina

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, amlodypina nie powoduje ostrego niedociśnienia tętniczego.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian w stężeniu lipidów w osoczu, jest odpowiednia dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Bisoprolol

Podobnie jak inne leki blokujące receptory beta1, bisoprolol osłabia działanie adrenaliny na tkankę sercową, co prowadzi do zmniejszenia częstości akcji serca oraz siły skurczu, a tym samym obniżenia ciśnienia tętniczego. Dodatkowo, obniżenie poziomu reniny w osoczu może przyczyniać się do działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego w obrębie układu obwodowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt złożony zawierający peryndopryl, indapamid, amlodypinę i bisoprolol

Przeprowadzono dwumiesięczne, wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, którego głównym celem było wykazanie większej skuteczności w redukcji ciśnienia skurczowego w gabinecie lekarskim po 2 miesiącach stosowania produktu Quadrixam w porównaniu do kontynuacji potrójnej terapii przeciwnadciśnieniowej składającej się z peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny w optymalnej tolerowanej dawce u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym po 2-miesięcznym okresie leczenia trójskładnikową terapią.

Do badania losowo przydzielono 183 pacjentów, otrzymujących Quadrixam (w dawkach 10 mg + 2,5 mg + 5 mg + 5 mg lub 10 mg + 2,5 mg + 10 mg + 5 mg) lub terapię trójskładnikową peryndoprylem, indapamidem i amlodypiną (w dawkach 10 mg + 2,5 mg + 5 mg lub 10 mg + 2,5 mg + 10 mg): 53,0% pacjentów stanowili mężczyźni, średni wiek wynosił 57,4 lata, średnia wartość BMI wynosiła 28,2 kg/m² pc., średnie ciśnienie tętnicze w gabinecie lekarskim wynosiło 150,3/90,0 mmHg, a średnia częstość akcji serca w pozycji siedzącej wynosiła 77,9 uderzeń na minutę.

Po 2 miesiącach średnie obniżenie ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej w gabinecie lekarskim wynosiło -20,7 mmHg w grupie produktu Quadrixam, w porównaniu do -11,3 mmHg w grupie z terapią trójskładnikową, różnica w wynikach leczenia wynosiła -8,0 mmHg (95% CI: -12,0 do -4,1) (pierwszorzędowy punkt końcowy, p<0,0001).

Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego wykazało spadek średniego ciśnienia skurczowego w ciągu 24 godzin o -14,0 mmHg w grupie produktu Quadrixam, w porównaniu do -7,0 mmHg w grupie z terapią trójskładnikową, różnica w wynikach leczenia wynosiła -7,5 mmHg (95% CI: -11,0 do -4,1) (p<0,0001).

Ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej w gabinecie lekarskim zmniejszyło się o -10,5 mmHg w porównaniu z -5,3 mmHg w przypadku terapii trójskładnikowej, a różnica w wynikach leczenia wynosiła -6,14 (95% CI: -9,0 do -3,3) (p<0,0001).

Dalsze analizy pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, pomiarów w warunkach ambulatoryjnych oraz domowych potwierdziły główne wyniki skuteczności.

Podczas badania nie zgłoszono żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Profil bezpieczeństwa produktu Quadrixam był podobny do profilu terapii trójskładnikowej.

Wpływ produktu Quadrixam na chorobowość i śmiertelność nie został zbadany.

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI) > 120 g/m² u mężczyzn i > 100 g/m² u kobiet) byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg

peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu (versus 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu). Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie otrzymującej enalapryl ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku większych dawek peryndoprylu i indapamidu niż dawek w produkcie zawierającym 2,5 mg i 0,625 mg oraz w produkcie zawierającym 5 mg i 1,25 mg.

Odnosnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

Badanie ADVANCE było wielośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną o schemacie wieloczynnikowym 2×2 . Celami badania było określenie korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid w porównaniu z placebo przy zachowaniu dotychczasowego standardowego leczenia (porównanie w warunkach podwójnie ślepej próby) oraz określenie korzyści strategii intensywnej kontroli glikemii w oparciu o gliklazyd w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (docelowe stężenie HbA1c - 6,5% lub poniżej) w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii (Badanie: *Prospective Randomised Open Study with Blinded Evaluation*, PROBE) w odniesieniu do poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było połączenie poważnych zdarzeń makronaczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) oraz mikronaczyniowych (nowe lub ulegające nasileniu przypadki nefropatii i retinopatii).

Ogółem włączono do badania 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 (średnie wartości: wiek 66 lat, BMI 28 kg/m^2 pc., czas trwania cukrzycy 8 lat, HbA1c 7,5% i skurczowe ciśnienie tętnicze/rozkurczowe ciśnienie tętnicze $145/81 \text{ mmHg}$). U pacjentów: 83% miało nadciśnienie tętnicze, 32% i 10% miało w wywiadzie odpowiednio chorobę makronaczyniową lub mikronaczyniową a 27% miało mikroalbuminurię. Równoczesne leczenie obejmowało leki hipotensyjne (75%), leki hipolipemizujące (35%, głównie statyny 28%), kwas acetylosalicylowy lub inne leki przeciwplatekcyjne (47%).

Po 6-tygodniowej otwartej fazie przedrandomizacyjnej (*run-in*) przyjmowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid oraz standardowego leczenia lekami zmniejszającymi stężenie glukozy, pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do grupy placebo ($n=5\ 571$) lub grupy leczonej produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid ($n=5\ 569$).

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 4,3 roku, leczenie produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid spowodowało znaczące zmniejszenie o 9% względnego ryzyka w pierwszorzędowym punkcie końcowym (95% CI $[0,83; 1,00]$, $p = 0,041$).

Ta korzyść była głównie spowodowana znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 14% (95% CI $[0,75; 0,98]$, $p=0,025$), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18% (95% CI $[0,68; 0,98]$, $p=0,027$) i wszystkich powikłań nerkowych o 21% (95% CI $[0,74; 0,86]$, $p<0,001$) w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid w porównaniu do grupy placebo.

W podgrupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym odnotowano znaczące zmniejszenie względnego ryzyka liczonych łącznie poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych o 9% (95% CI $[0,82; 1,00]$, $p=0,052$) w porównaniu z grupą placebo.

Odnotowano także znaczące zmniejszenie względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 16% (95% CI [0,73; 0,97], $p=0,019$), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20% (95% CI [0,66; 0,97], $p=0,023$) i wszystkich powikłań nerkowych o 20% (95% CI [0,73; 0,87], $p<0,001$) w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid w porównaniu do grupy placebo.

Korzyści interwencji obniżającej ciśnienie tętnicze były niezależne od korzyści obserwowanych przy strategii intensywnej kontroli glikemii.

Dane z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Amlodypina

Randomizowane badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (badanie *morbidity-mortality*) w celu porównania nowych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym – chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania), lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (łącznie 51,5%), cukrzycę typu 2 (36,1%), HDL-C<35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub za pomocą echokardiografii (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym były zakończone śmiercią przypadki choroby niedokrwiennej

serca lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie chorych otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) p=0,65). Wśród drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności z wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Dzieci i młodzież

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Quadrixam u dzieci. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Quadrixam we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Quadrixam

Podanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl, indapamid, amlodypinę i bisoprolol nie zmienia właściwości farmakokinetycznych substancji w porównaniu do podania tych leków oddzielnie.

Peryndopryl

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny (peryndopryl jest prekursorem leku a peryndoprylat – aktywnym metabolitem). Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Spożycie pokarmu zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prekursorem leku. Dwadzieścia siedem procent podanego peryndoprylu dociera do krwioobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje pięć metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Liniowość/nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek wskazane jest dostosowanie dawkowania zależnie od stopnia zaburzenia czynności nerek (klirensu kreatyniny). W przypadku dializy: klirens peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione, klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Indapamid

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po jednej godzinie od podania doustnego produktu.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji.

Eliminacja przebiega głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

Amlodypina

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest u osób w podeszłym wieku podobny, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co

powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wartość AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększają się odpowiednio do wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Bisoprolol

Wchłanianie

Bisoprolol wchłania się, a jego biodostępność wynosi około 90% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

Liniowość/nieliniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek / wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

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

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego. Podczas długotrwałych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Jednakże wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano uszkodzenie nerek i zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej.

Indapamid

Zastosowanie doustne największych dawek (od 40 do 8 000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne

objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu. Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazały ani działania embriotoksycznego ani teratogennego u szczurów, myszy i królików. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów. Jednakże produkt złożony powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem). Nie mniej jednak, te działania niepożądane wykazano przy wielkościach dawek odpowiadających znacznemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi. Badania przedkliniczne przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały genotoksycznego, rakotwórczego ani teratogennego działania.

Amlodypina

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów leczonych amlodypiną (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (ośmiokrotnie* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc.). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Badania mutagenności nie wykazały żadnych działań związanych z lekiem na poziomie genów ani chromosomów. Szczury i myszy otrzymujące amlodypinę w diecie przez dwa lata, w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dobowe dawki 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie wykazały żadnych dowodów działania rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy — porównywalna, a dla szczurów — dwukrotnie większa* niż maksymalna zalecana dawka kliniczna 10 mg, przeliczając na mg/m² pc.) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, lecz nie dla szczurów.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

Bisoprolol

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol powodował toksyczność dla matki (zmniejszenie pobierania pokarmu i masy ciała) oraz niekorzystny wpływ na rozwój zarodka i płodu (zwiększona liczba resorpcji wewnątrzmacicznych, zmniejszona masa urodzeniowa potomstwa, opóźnienie rozwoju pourodzeniowego) po zastosowaniu dużych dawek, ale nie był teratogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Tabletka(i) z peryndoprylem z arginina i indapamidem

Rdzeń tabletki:

- Wapnia węglan
- Skrobia żelowana, kukurydziana
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Kroskarmeloza sodowa
- Magnezu stearynian
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

- Glicerol
- Hypromeloza 2910, 6 cP
- Makrogol 6000
- Magnezu stearynian
- Tytanu dwutlenek (E 171)

Granulki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu z bisoprololu fumaranem oraz granulki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu z amlodypiny bezylanem

- Celuloza mikrokrystaliczna, ziarenka
- Hypromeloza 2910, 6 cP
- Talk

Skład kapsułki

- Żelatyna
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Błękit brylantowy FCF (E 133)

Skład tuszu

- Szelak
- Glikol propylenowy
- Amonowy wodorotlenek stężony
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 kapsułek twardych w tubie z PP zamkniętej korkiem polietylenowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, Rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO