

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg perindopril-argininu odpovídající 6,79 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu, 10 mg amlodipinu, odpovídající 13,87 mg amlodipin-besilátu, a 5 mg bisoprolol-fumarátu, odpovídající 4,24 mg bisoprololu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg: tvrdá želatinová tobolka (délka přibližně 19 mm, průměr přibližně 7 mm) s černým potiskem „3“ na šedém těle a zeleným uzávěrem, obsahující dvě bílé potahované tablety perindopril-arginin / indapamid (odpovídající 10 mg perindopril-argininu a 2,5 mg indapamidu), 120 mg světle žlutozelených obalených granulí amlodipinu s okamžitým uvolňováním (odpovídajících 10 mg amlodipinu) a 60 mg bílých až téměř bílých obalených granulí bisoprolol-fumarátu s okamžitým uvolňováním (odpovídajících 5 mg bisoprolol-fumarátu).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg je indikován:

- Jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u dospělých pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu perindoprilem, indapamidem, amlodipinem a bisoprololem podávanými současně v téže dávce, avšak jako samostatné přípravky.
- Jako přídatná terapie k léčbě obtížně léčitelné hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován perindoprilem 10 mg, indapamidem 2,5 mg a amlodipinem v maximální tolerované dávce (5 mg nebo 10 mg).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Obvyklá dávka je jedna tobolka jednou denně ráno před snídaní.

Fixní kombinace není vhodná pro úvodní léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek má být titrována samostatně.

Pokud se uvažuje o ukončení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky jednotlivých složek, protože náhlé vysazení bisoprololu může vést k rebound fenoménu.

##### Zvláštní populace pacientů

*Starší pacienti (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

Eliminace perindoprilátu je u starších pacientů snížena.

Starší pacienti mohou být přípravkem Quadrixam léčeni v závislosti na renální funkci.

*Porucha funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4):*

Běžné lékařské sledování má zahrnovat časté monitorování hladiny kreatininu a draslíku.

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je přípravek Quadrixam kontraindikován v dávkách 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg.

Současné použití přípravku Quadrixam s aliskirenem je u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindikováno (viz bod 4.3).

*Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2):*

U těžké poruchy funkce jater je léčba přípravkem Quadrixam kontraindikována.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Quadrixam podáván s opatrností, protože doporučené dávkování amlodipinu u těchto pacientů nebylo stanoveno.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Quadrixam u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Údaje nejsou k dispozici. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakékoli jiné inhibitory ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadujících i.v. inotropní terapii
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu
- Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním
- AV blok druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blokáda
- Symptomatická bradykardie (srdeční frekvence nižší než 60 tepů/min před zahájením léčby)
- Symptomatická hypotenze (systolický krevní tlak <100 mmHg)
- Šok, včetně kardiogenního šoku
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Těžké bronchiální astma
- Těžké formy periferní arteriální okluzivní choroby nebo těžké formy Raynaudova syndromu
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- Metabolická acidóza
- Dialyzovaní pacienti
- Mimetická léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min)
- Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) u dávek obsahujících kombinace 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg perindoprilu/indapamidu/amlodipinu/bisoprololu (tj. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg)

- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jediné fungující ledviny (viz bod 4.4)
- Hypokalemie
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE (viz bod 4.4)
- Dědičný/idiopatický angioedém
- Těžká porucha funkce jater
- Jaterní encefalopatie
- Současné užívání přípravku Quadrixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1)
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Quadrixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Všechna následující upozornění a opatření týkající se jednotlivých složek platí i pro přípravek Quadrixam.

V případě přídatné terapie má být léčba zahájena až po potvrzení, že pacient dodržuje stávající trojkombinační terapii.

##### Ukončení léčby

Zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být léčba bisoprololem ukončena náhle, pokud to není jednoznačně indikováno, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního onemocnění. Zahájení a ukončení léčby bisoprololem vyžaduje pravidelné sledování. Dávkování má být snižováno postupně, pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů, a současně má být v případě nutnosti zahájena náhradní terapie.

##### Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byl zaznamenán vyšší výskyt plicního edému u skupiny léčené amlodipinem než ve skupině s placebem. Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

U pacientů s těžkou srdeční nedostatečností (stupeň IV) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou. Léčba beta-blokátory nemá být u hypertoniků s koronární insuficiencí přerušena: Inhibitor ACE má být přidán k beta-blokátoru.

##### Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Inhibitory ACE mají být podávány s opatrností pacientům s obstrukcí výtokového traktu levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

##### AV blok prvního stupně

Bisoprolol má být podáván s opatrností pacientům s AV blokádou prvního stupně.

##### Prinzmetalova angina

Byly pozorovány případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta1-selektivitě nelze zcela vyloučit záchvaty anginy pectoris při podávání bisoprololu pacientům s Prinzmetalovou anginou pectoris.

##### Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

##### Periferní arteriální okluzivní onemocnění

Může dojít ke zhoršení potíží, zejména na začátku léčby.

### Ateroskleróza

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní opatrnost je zapotřebí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií a léčba má být v těchto případech zahajována nízkou dávkou.

### Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest)

Ačkoli kardioselektivní (beta1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na funkci plic než neselektivní beta-blokátory, stejně jako všechny beta-blokátory se nesmí podávat pacientům s obstrukčními onemocněními dýchacích cest, pokud pro jejich použití neexistují závažné klinické důvody. Pokud takové důvody existují, lze přípravek Quadrixam použít s opatrností. U pacientů s obstrukčními onemocněními dýchacích cest má být léčba bisoprololem zahájena v nejnižší možné dávce a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví nové příznaky (např. dušnost, netolerance zátěže, kašel). U bronchiálního astmatu nebo jiných chronických obstrukčních plicních onemocnění, která mohou být doprovázena symptomy, má být současně podávána bronchodilatační terapie. U pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, proto může být nutné zvýšit dávku beta2-stimulantů.

### Kašel

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen suchý kašel. Tento kašel je typický tím, že je vytrvalý a že ustupuje po ukončení léčby. V případě tohoto symptomu je třeba zvážit iatrogenní etiologii. Pokud se nadále upřednostňuje předepsání inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, je možno zvážit pokračování léčby.

### Operace/anestezie

U pacientů podstupujících celkovou anestezii snižuje léčba beta-blokátory výskyt arytmií a ischemie myokardu během indukce a intubace a v pooperačním období. V současné době se doporučuje pokračovat v udržovací léčbě beta-blokátorem v perioperačním období. Anesteziolog musí být o léčbě beta-blokátorem informován z důvodu možných interakcí s jinými léčivými přípravky, které mohou vést k bradyarytmii, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat krevní ztrátu. Pokud se před operací považuje za nutné vysadit léčbu beta-blokátory, je třeba tak činit postupně a vysazení dokončit přibližně 48 hodin před anestézií.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mohou během anestézie způsobit hypotenzi, zejména pokud je použito anestetikum s hypotenzním účinkem.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory ACE, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

### Kombinace s antagonisty vápníku, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy

Kombinace bisoprololu s antagonisty vápníku typu verapamilu nebo diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a s centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Lithium

Kombinace lithia a kombinace perindoprilu/indapamidu se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Existují důkazy, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptoru angiotenzinu II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání). Duální blokáda RAAS kombinovaným užíváním inhibitorů ACE, blokátorů receptoru angiotenzinu II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, měla by být prováděna pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptoru pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Léky šetřící draslík, doplňky draslíku nebo náhradami solí obsahujícími draslík

Kombinace perindoprilu a léků šetrících draslík, doplňků draslíku nebo náhrad solí obsahujících draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

U pacientů užívajících inhibitory ACE byly hlášeny případy neutropenie/agranulocytózy, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně.

Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovými vaskulárními onemocněními, imunosupresivní terapií, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem nebo kombinací těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika případech nereagovaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud se perindopril používá u těchto pacientů, doporučuje se periodické sledování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku) (viz body 4.5 a 4.8).

#### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Quadrixam okamžitě vysazen a musí být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat až do úplného vymizení symptomů před propuštěním pacienta (pro náhlé vysazení léčby viz také „Ukončení léčby“ výše). Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan, s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení vhodné léčby, která by měla zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

U černošských pacientů léčených inhibitory ACE byl zaznamenán vyšší výskyt angioedému ve srovnání s pacienty jiné rasy.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitrilem/valsartanem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání inhibitorů ACE s inhibitory NEP (např. racekadotril), inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka, s respiračními potížemi nebo bez nich) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

#### Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními

reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídých (včely, vosy). Inhibitory ACE musí být s opatrností používány u alergiků léčených desenzibilizační léčbou a nesmí být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba inhibitory ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou (pro náhlé vysazení léčby viz také „Ukončení léčby“ výše).

Stejně jako jiné beta-blokátory může bisoprolol zvýšit jak citlivost na alergeny, tak závažnost anafylaktoidních reakcí. Léčba epinefrinem ne vždy přináší očekávaný terapeutický účinek.

#### Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou (pro náhlé vysazení léčby viz také „Ukončení léčby“ výše).

#### Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69) a současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### Renální funkce

- Účinek kombinovaného přípravku Quadrixam nebyl testován při renální dysfunkci. U poruchy funkce ledvin musí dávky přípravku Quadrixam odrážet dávky jednotlivých složek užívaných samostatně.
- V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je léčba kontraindikována.
- U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min) je léčba kontraindikována u dávek přípravku Quadrixam obsahujících 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg kombinace perindoprilu/indapamidu/amlodipinu/bisoprololu (tj. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- U některých hypertoniků bez předem existujících zjevných renálních lézí, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, má být léčba upravena (pro náhlé vysazení viz také „Ukončení léčby“ výše). U těchto pacientů má lékařské sledování zahrnovat časté monitorování hladiny draslíku a kreatininu, a to po dvou týdnech léčby, a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. Renální selhání bylo zaznamenáno zejména u pacientů se těžkým srdečním selháním nebo existujícím renálním selháním včetně stenózy renální arterie. Tento přípravek se obvykle nedoporučuje u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo jednou fungující ledvinou.
- Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, dehydratace a elektrolytové nerovnováhy atd.): k významné stimulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron dochází v případě perindoprilu zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem. Blokáda tohoto systému inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas, i když vzácně, mohou mít tyto obtíže akutní nástup, a doba nástupu obtíží bývá proměnlivá.  
V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním může mít nadměrný pokles krevního tlaku za následek infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.
- Thiazidová diuretika a diuretika podobného typu jsou plně účinná pouze při normální nebo jen mírně snížené funkci ledvin (hladiny kreatininu nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých). U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu upravena v závislosti na věku, hmotnosti a pohlaví pacienta.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladiny močoviny a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné nepříznivé důsledky pro pacienty s normální funkcí ledvin, může však zhoršit již existující poruchu funkce ledvin.

- Amlodipin může být podáván v normálních dávkách u pacientů s poruchou funkce ledvin. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nejsou ve vzájemném vztahu se stupněm poruchy funkce ledvin.

#### Hypotenze a deplece vody a sodíku

- Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti již existující deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s přidruženou epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů se má provádět pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě. Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku. Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.
- Snížení hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatické, proto je nezbytné pravidelné testování. Testy by měly být častější u starších pacientů a pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9).  
Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice těžkými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je nízký.

#### Renovaskulární hypertenze

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korekční chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

U pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie u jediné funkční ledviny existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience při léčbě inhibitory ACE (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ke ztrátě renálních funkcí může dojít i při pouze nepatrných změnách sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Pokud je přípravek Quadrixam předepsán pacientům se známou stenózou renální arterie nebo s podezřením na ni, má být léčba zahájena na nemocničním lůžku v nízké dávce a je třeba monitorovat renální funkce a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální insuficience, která se vrátila k normálnímu stavu po ukončení léčby.

#### Hladiny draslíku

- Kombinace indapamidu s perindopilem, amlodipinem a bisoprololem nebrání rozvoji hypokalemie, zejména u diabetiků nebo pacientů s renálním selháním. Stejně jako u všech antihypertenziv kombinovaných s diuretikem je zapotřebí pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku.
- U některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, inhibitory ACE mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, vyšší věk (>70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolickou acidóza a pacienti, kteří současně užívají kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti, kteří užívají jiné léky spojené se zvyšováním hladiny draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné, někdy i fatální arytmie. U pacientů užívajících inhibitory ACE mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů

angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud se současné užívání výše uvedených látek považuje za vhodné, doporučuje se opatrnost a pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

- Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (<3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, tj. u starších a/nebo podvyživených osob užívajících nebo neužívajících více léků, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů a pacientů se srdečním selháním.

V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým intervalem QT jsou též rizikováni, bez ohledu na to, jestli je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji těžkých poruch rytmu, zvláště torsades de pointes, které mohou být fatální.

U všech uvedených případů je nutné časté sledování plazmatických hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby. Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčiku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

#### Hladiny vápníku

Thiazidová a diuretika podobného typu mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediodagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit (viz bod 4.8).

#### Plazmatické hladiny hořčiku

Bylo prokázáno, že thiazidová diuretika a diuretika podobného typu včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnezemií (viz body 4.5 a 4.8).

#### Porucha funkce jater

Účinek kombinovaného přípravku Quadrixam nebyl při hepatální dysfunkci testován. S ohledem na účinek jednotlivých složek této kombinace je Quadrixam kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost.

Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, musí ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Proto je u těchto pacientů třeba začít podávat amlodipin v nižší dávce a opatrnosti je třeba jak v počáteční léčbě, tak při zvyšování dávky.

#### Hepatální encefalopatie

Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika podobného typu způsobit, zejména v případě poruchy elektrolytové rovnováhy, jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního kómatu.

V takovém případě je třeba podávání přípravku Quadrixam okamžitě přerušit (pro náhle vysazení léčby viz také „Ukončení léčby“ výše).

#### Kyselina močová

Pacienti s hyperurikemií mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

#### Feochromocytom

U pacientů s feochromocytomem se bisoprolol nesmí podávat, dokud není zajištěna blokáda alfa-receptorů.

### Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenziva působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se použití tohoto přípravku nedoporučuje.

### Diabetici

U pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence k vyšším hladinám draslíku), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s úvodní nižší dávkou. U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykemie. U diabetiků je důležité monitorování glykemie, zejména při nízkých hladinách draslíku. Bisoprolol může maskovat příznaky hypoglykemie (např. tachykardii nebo palpitate).

### Striktní půst

Bisoprolol musí být používán s opatrností u pacientů dodržujících striktní půst.

### Fotosenzitivita

U thiazidových diuretik a diuretik podobného typu byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se fotosenzitivní reakce vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit (pro náhlé vysazení léčby viz také „Ukončení léčby“ výše). Je-li opětovné zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

### Psoriáza

Pacientům s psoriázou nebo s anamnézou psoriázy mají být beta-blokátory (např. bisoprolol) podávány pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

### Tyreotoxikóza

Při léčbě bisoprololem mohou být maskovány příznaky tyreotoxikózy.

### Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

### Těhotenství

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu, která má prokázaný bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po potvrzení těhotenství má být léčba inhibitory ACE okamžitě ukončena a v případě potřeby má být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

### Etnické rozdíly

Stejně jako jiné inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu je perindopril zjevně méně účinný na snižování krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, pravděpodobně z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských pacientů s hypertenzí.

### Starší pacienti

Před zahájením léčby je třeba vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Úvodní dávka se má následně upravit dle odpovědi krevního tlaku, zejména v přítomnosti deplece vody a elektrolytů, aby se předešlo rozvoji hypotenze. U starších pacientů je třeba amlodipin dávkovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

### Sportovci

Sportovci mají vzít v úvahu, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

### Pomocné látky

Přípravek Quadrixam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

### Léky zvyšující riziko angioedému

Současné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

### Léky vyvolávající hyperkalemii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě přípravkem Quadrixam vyskytnout hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimetoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto se kombinace přípravku Quadrixam s výše uvedenými léky nedoporučuje. Pokud je současné užívání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

### Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

Aliskiren: U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem, jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku těžkých anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je tato léčba zapotřebí, je nutno zvážit použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

### **Současné používání se nedoporučuje**

<b><i>Látky</i></b>	<b><i>Známá interakce s následujícím přípravkem</i></b>	<b><i>Interakce s jinými léčivými přípravky</i></b>

Perindopril/ Indapamid	<i>Lithium</i>	Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).
Perindopril	<i>Aliskiren</i>	U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).
	<i>Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu</i>	Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) má být omezena na individuální definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
	<i>Estramustin</i>	Riziko zvýšených nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).
	<i>Kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), draslík (soli draslíku)</i>	Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, musí být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Současné použití vyžadující zvláštní opatrnost“.
Amlodipin	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byla po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.
	<i>Grapefruit nebo grapefruitová šťáva</i>	U některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.
Bisoprolol	<i>Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyl dopa, moxonidin, rilmenidin)</i>	Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace). Náhlé vysazení, zejména pokud k němu dojde před vysazením beta-blokátorů, může zvýšit riziko rebound hypertenze.
	<i>Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin;</i>	Může dojít k ovlivnění doby atriventrikulárního vedení vzruchu a zvýšení negativně inotropního účinku.

	<i>flekainid, propafenon)</i>	
	<i>Antagonisté vápníku typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu</i>	Negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může vést k závažné hypotenzii a atrioventrikulární blokádě.
<b><u>Současné používání vyžadující zvláštní opatrnost</u></b>		
<b>Látky</b>	<b>Známa interakce s následujícím přípravkem</b>	<b>Interakce s jinými léčivými přípravky</b>
Perindopril/ indapamid	<i>Baklofen</i>	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a v případě potřeby upravte dávku antihypertenziva.
	<i>Nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách)</i>	Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních antiflogistik (tj. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renální funkce, včetně možnosti akutního renálního selhání a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.
Perindopril	<i>Kalium-nešetřící diuretika</i>	U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu. U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci solí/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitorem ACE, v takovém případě může být léčba kalium-nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibitorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována. U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání má být léčba inhibitorem ACE zahájena velmi nízkými dávkami, pokud možno po snížení dávky současně podávaného kalium-nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem ACE.
	<i>Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)</i>	S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE: Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí <40 %, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

		Před zahájením kombinované léčby zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a renální selhání. Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby, a poté jednou za měsíc.
	<i>Antidiabetika (inzulíy, perorální antidiabetika)</i>	Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulínů, perorálních hypoglykemických léčivých přípravků) může způsobit zvýšený účinek na snížení hladiny glukózy v krvi s rizikem hypoglykemie. Tento jev se zdál být častější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
Indapamid	<i>Léčivé přípravky vyvolávající torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid podáván s opatrností v kombinaci s léčivými přípravky, které vyvolávají torsades de pointes, jako jsou např.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid);</li> <li>- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol);</li> <li>- některá antipsychotika: fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (např. droperidol, haloperidol), jiná antipsychotika (např. pimozid);</li> <li>- další látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vincamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).</li> </ul> V případě potřeby prevence nízkých hladin draslíku a korekce: sledování QT intervalu.
	<i>Amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa</i>	Zvýšené riziko nízké hladiny draslíku (aditivní účinek). Monitorování hladiny draslíku a v případě potřeby korekce; zvláštní pozornost je zapotřebí při léčbě srdečními glykosidy. Je třeba používat nestimulační laxativa.
	<i>Srdeční glykosidy</i>	Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky srdečních glykosidů. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčiku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
	<i>Allopurinol</i>	Současná léčba indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na allopurinol.
Amlodipin	<i>Induktory CYP3A4</i>	Při současném podávání známých induktorů CYP3A4 se může plazmatická koncentrace amlodipinu měnit. Proto je třeba monitorovat krevní tlak a zvážit úpravu dávky během současné léčby i po jejím ukončení, zejména při podávání silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná).
	<i>Inhibitory CYP3A4</i>	Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický projev

		těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších lidí. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.
Bisoprolol	<i>Antiarytmika třídy III (např. amiodaron)</i>	Může dojít k zesílení účinku na dobu atrioventrikulární vedení.
	<i>Parasympatomimetika</i>	Současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a riziko bradykardie.
	<i>Lokální beta-blokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu)</i>	Současné užívání může zvýšit systémové účinky bisoprololu.
	<i>Digitalisové glykosidy</i>	Snížení srdeční frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního vedení.
	<i>Antagonisté kalcia a dihydropyridinových o typu, jako je felodipin a amlodipin</i>	Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komorové pumpy u pacientů se srdečním selháním.
	<i>Inzulín a perorální antidiabetika</i>	Zvýšení účinku na snížený hladiny krevního cukru. Blokáda beta-adrenoreceptorů může maskovat symptomy hypoglykemie.
	<i>Anestetika</i>	Zeslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (další informace o celkové anestezii viz také bod 4.4.).
	<i>Nesteroidní antiflogistika (NSAID)</i>	NSAID mohou snižovat hypotenzní účinek bisoprololu.
	<i>β-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin)</i>	Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.
	<i>Sympatomimetika, která aktivují jak β-, tak α-adrenoreceptory (např. norepinefrin, epinefrin)</i>	Kombinace s bisoprololem může odhalit vazokonstrikční účinky těchto látek zprostředkované α-adrenoreceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a zhoršení přerušované klaudikace. Takové interakce jsou pravděpodobnější u neselektivních β-blokátorů.
	<i>Současné užívání s antihypertenzivy a jinými léky s potenciálem snižovat krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny)</i>	Může zvýšit riziko hypotenze.
<b><i>Současné používání, které je třeba zvážit</i></b>		
<b><i>Látky</i></b>	<b><i>Známa interakce s následujícím přípravkem</i></b>	<b><i>Interakce s jinými léčivými přípravky</i></b>

Perindopril/ indapamid	<i>Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika</i>	Zvýšení antihypertenzního účinku a rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).
Perindopril	<i>Antihypertenziva a vazodilatancia</i>	Současné používání s antihypertenzivou, vazodilatancii (jako je nitroglycerin, jiné nitráty nebo jiná vazodilatancia) může zvýšit riziko hypotenzních účinků perindoprilu.
	<i>Alopurinol, cytostatika nebo imunopresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid</i>	Současné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie.
	<i>Anestetika</i>	Inhibitory ACE mohou zesilovat hypotenzivní účinky některých anestetik.
	<i>Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)</i>	Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vést k depleci objemu a riziku hypotenze při zahájení léčby perindoprilem.
	<i>Sympatomimetika</i>	Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.
	<i>Zlato</i>	U pacientů léčených injekčním zlatem (aurothiomalát sodný) a současně inhibitory ACE, včetně perindoprilu, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují zčervenání v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).
Indapamid	<i>Metformin</i>	Laktátová acidóza způsobená metforminem v důsledku možné funkční renální insuficience související s diuretiky, zejména kličkovými diuretiky. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u žen.
	<i>Jodované kontrastní látky</i>	Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zejména při použití vysokých dávek jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky má být provedena rehydratace.
	<i>Vápník (soli vápníku)</i>	Riziko zvýšené hladiny vápníku v důsledku snížené eliminace vápníku močí.
	<i>Cyklosporin</i>	Riziko zvýšení hladiny kreatininu bez změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.
Amlodipin	<i>Atorvastatin, digoxin nebo warfarin</i>	V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.
	<i>Takrolimus</i>	Při současném podávání s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladin takrolimu v krvi. Aby se předešlo toxicitě takrolimu, vyžaduje podávání amlodipinu u pacienta léčeného takrolimem monitorování hladin takrolimu v krvi a případně upravení dávky takrolimu.

	<i>Působení inhibitorů rapamycin (mTOR)</i>	Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při současném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.
	<i>Cyklosporin</i>	Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí mezi cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u nichž bylo pozorováno variabilní zvýšení minimální koncentrace (v průměru o 0 % až 40 %) cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu a v případě potřeby snížit dávku cyklosporinu.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání více dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. U pacientů užívajících amlodipin je třeba omezit dávku simvastatinu na 20 mg denně.
Bisoprolol	<i>Meflochin</i>	Zvýšené riziko bradykardie
	<i>Inhibitory monoaminoxidázy (kromě inhibitorů MAO-B)</i>	Zvýšený hypotenzivní účinek beta-blokátorů, ale také riziko hypertenzní krize.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného přípravku na těhotenství se přípravek Quadrixam nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu fixní kombinací perindoprilu, indapamidu, amlodipinu a bisoprololu. Přípravek Quadrixam je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Quadrixam se nedoporučuje v období kojení. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Quadrixam.

#### Těhotenství *Perindopril*

**Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).**

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou jednoznačné; avšak mírné zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Po potvrzení těhotenství má být léčba inhibitory ACE okamžitě ukončena a v případě potřeby má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice inhibitory ACE během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky.

Děti matek, které užívaly inhibitory ACE, mají být pečlivě sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Indapamid*

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Dlouhodobé vystavení působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu. Dále byly zaznamenány vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců po vystavení působení thiazidů krátce před termínem porodu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

#### *Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla reprodukční toxicita pozorována ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou mít škodlivé účinky na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Obecně beta-adrenergní blokátory snižují placentární perfuzi, což je spojováno se zpomalením růstu plodu, nitroděložním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. U plodu a novorozence se mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. hypoglykemie a bradykardie). Je-li léčba beta-blokátory bezpodmínečně nutná, musí být dána přednost blokátorům beta1-adrenoreceptorů.

Bisoprolol nemá být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Pokud je léčba bisoprololem považována za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. V případě výskytu škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozenec musí být pečlivě monitorován. Příznaky hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

### Kojení

#### *Perindopril*

Protože nejsou dostupné informace ohledně užívání perindoprilu v období kojení, není perindopril doporučován a je preferována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem během kojení, zejména co se týče kojení novorozenců a nedonošených dětí.

#### *Indapamid*

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může se vyskytnout hypersenzitivita na léky sulfonamidového typu a hypokalemie. Riziko pro kojení novorozence /dětí nelze vyloučit.

Indapamid je blízké příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla při kojení spojována se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

#### *Amlodipin*

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhadované interkvartilní rozmezí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojení není známý.

#### *Bisoprolol*

Není známo, zda se bisoprolol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Proto se během užívání bisoprololu kojení nedoporučuje.

## Fertilita

### *Společné pro perindopril a indapamid*

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samic a samců potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na lidskou fertilitu.

### *Amlodipin*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií. Klinické údaje jsou nedostatečné k určení potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

### *Bisoprolol*

Klinické údaje týkající se fertility nejsou dostupné.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Quadrixam na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Bisoprolol, perindopril a indapamid nemají přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů, zejména na začátku léčby, při změně léku nebo v kombinaci s alkoholem, se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem.

Amlodipin může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratěmi, bolestí hlavy, únavou, vyčerpáním nebo nauzeou, může být jejich schopnost reagovat narušena.

V takovém případě může být narušena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nutná je opatrnost zejména na počátku léčby.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky perindoprilu, indapamidu, amlodipinu a bisoprololu podávaných samostatně jsou: závratě, bolesti hlavy, parestázie, somnolence, dysgeuzie, poruchy zraku, diplopie, tinnitus, vertigo, palpitace, bradykardie, návaly horka, zhoršení srdečního selhání, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), kašel, dyspnoe, gastrointestinální poruchy (bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změna ve vyprazdňování střeva), pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, studené končetiny, svalové křeče, otoky kotníků, astenie, edém, únava a hypokalemie.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Během léčby perindoprilem, indapamidem, amlodipinem nebo bisoprololem byly pozorovány následující nežádoucí účinky (pozorovány během klinických studií a/nebo po uvedení na trh při samostatném užívání) a zařazeny dle klasifikace MedDRA podle tělesných systémů s následující frekvencí:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
Infekce a infestace	Rinitida	Velmi vzácné	-	Méně časté	Vzácné
	Eozinofilie	Méně časté*	-	-	-

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-	-
	Aplastická anemie	-	Velmi vzácné	-	-
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-	-	-
	Leukopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-	-
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	-	Méně časté	Velmi vzácné	Vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné			
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*	-	-	-
	Hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-	-	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté	-	-
	Hyperglykemie	-	-	Velmi vzácné	-
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné	-	-
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté	-	-
	Hypochloremie		Vzácné		
	Hypomagnezemie		Vzácné		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	-	-	Méně časté	-
	Změny nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	-	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté	-	-	Méně časté
	Noční můry	-	-	-	Vzácné
	Halucinace	-	-	-	Vzácné

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
	Stav zmatenosti	Velmi vzácný	-	Vzácný	-
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté	-	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné	Časté	Časté
	Parestézie	Časté	Vzácné	Méně časté	-
	Somnolence	Méně časté *	-	Časté	-
	Hypoestézie	-	-	Méně časté	-
	Dysgeuzie	Časté	-	Méně časté	-
	Třes	-	-	Méně časté	-
	Synkopa	Méně časté*	Není známo	Méně časté	Vzácné
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	-	-	Velmi vzácné	-
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	-	-	Není známo	-
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-	-
	Možnost vzniku jaterní encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo	-	-
Poruchy zraku	Zhoršení zraku	Časté	Není známo	Časté	-
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo	-	-
	Choroidální efuze	-	Není známo	-	-
	Diplopie	-	-	Časté	-
	Myopie	-	Není známo	-	-
	Rozmazané vidění	-	Není známo	-	-
	Snížená tvorba slz (je třeba vzít v úvahu, pokud pacient používá kontaktní čočky)	-	-	-	Vzácné
	Konjunktivitida	-	-	-	Velmi vzácné

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté	-	Méně časté	-
	Vertigo	Časté	Vzácné	-	-
	Poruchy sluchu	-	-	-	Vzácné
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*	-	Časté	-
	Tachykardie	Méně časté*	-	-	-
	Bradykardie	-	-	-	Velmi časté
	Zhoršení srdečního selhání	-	-	-	Časté
	Poruchy AV vedení	-	-	-	Méně časté
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-	-
	Arytmie (včetně komorové tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Méně časté	-
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné	-
	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-	-
Cévní poruchy	Návaly horka	Vzácné*	-	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Méně časté*	-	Velmi vzácné	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-	-	-
	Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách	-	-	-	Časté
	Ortostatická hypotenze	-	-	-	Méně časté
	Respirační, hrudní a	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-	Méně časté
Dušnost		Časté	-	Časté	-

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
mediastinální poruchy	Bronchospasmus	Méně časté	-	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-	-	-
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté	-	Časté	-
	Zácpa	Časté	Vzácné	Časté	Časté
	Průjem	Časté	-	Časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	-	Časté	-
	Nauzea	Časté	Vzácné	Časté	Časté
	Zvracení	Časté	Méně časté	Méně časté	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté	Vzácné	Méně časté	-
	Změny rytmu vyprazdňování střeva	-	-	Časté	-
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné	-
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné	Vzácné
	Žloutenka	-	-	Velmi vzácné	-
	Abnormální funkce jater	-	Velmi vzácné	-	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté	-	Méně časté	Vzácné
	Vyrážka	Časté	-	Méně časté	Vzácný
	Makulopapulární vyrážka	-	Častý	-	-
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	-
	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Vzácné
	Alopecie	-	-	Méně časté	Velmi vzácné
	Purpura	-	Méně časté	Méně časté	-
	Změna zbarvení kůže	-	-	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	-	Méně časté	-
	Exantém	-	-	Méně časté	-
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté*	Není známo (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Psoriáza, zhoršení psoriázy, psoriázová vyrážka	Vzácné	-	-	Velmi vzácné
Pemfigoid	Méně časté*	-	-	-	

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné	-
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné	Není známo	-
	Quinckeho edém	-	-	Velmi vzácný	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté	Není známo	Časté	Méně časté
	Svalová slabost	-	Není známo	-	Méně časté
	Rhabdomyolýza	-	Není známo	-	
	Otok kotníků	-	-	Časté	-
	Artralgie	Méně časté*	-	Méně časté	-
	Myalgie	Méně časté*	Není známo	Méně časté	-
	Bolest v zádech	-	-	Méně časté	-
Možné zhoršení již existujícího systémového lupus erythematodes	-	Není známo	-	-	
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení	-	-	Méně časté	-
	Noční močení	-	-	Méně časté	-
	Polakiurie	-	-	Méně časté	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	-	-	-
	Renální selhání	Méně časté	Velmi vzácné	-	-
	Anurie/oligurie	Vzácné*			
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Poruchy erekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Vzácné
	Gynekomastie	-	-	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	-	Časté	Časté
	Únava	-	Vzácné	Časté	Časté
	Edém	-	-	Velmi častý	-
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-	Méně časté	-
	Bolest	-	-	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté*	-	Méně časté	-
	Periferní edém	Méně časté*			-
	Horečka	Méně časté*	-	-	-
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	-	-	Méně časté	-
	Snížená tělesná hmotnost	-	-	Méně časté	-

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	Bisoprolol
	Zvýšení hladiny urey v krvi	Méně časté*	-	-	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Méně časté*	-	-	-
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Vzácné	-	-	-
	Zvýšené hladiny triglyceridů	-	-	-	Vzácné
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů	Vzácné	Není známo	Velmi vzácné	Vzácné
	Snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-	-
	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Není známo	-	-
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo	-	-
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	Méně časté*	-	-	-

\*Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
E-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Quadrixam u lidí nejsou k dispozici.

##### Perindopril/indapamid

###### *Symptomy*

Nejčastějším nežádoucím účinkem v případě předávkování je hypotenze, někdy spojená s nauzeou, zvracením, křečemi, závratěmi, ospalostí, zmateností, oligurie, která může přejít v anurii (v důsledku hypovolemie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku a nízké hladiny draslíku) a vody.

###### *Léčba*

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení do návratu k normálnímu stavu.

Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem.

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2).

##### Amlodipin

Zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí jsou omezené.

###### *Symptomy*

Dostupné údaje ukazují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii.

Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

###### *Léčba*

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně glukonát vápenatý.

V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza pravděpodobně nemá při předávkování význam.

## Bisoprolol

### Symptomy

Při předávkování (např. denní dávka 15 mg místo 7,5 mg) byly hlášeny AV blokáda třetího stupně, bradykardie a závratě. Obecně jsou nejčastějšími příznaky předávkování beta-blokátory bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční insuficience a hypoglykemie. Dosud bylo hlášeno několik případů předávkování (maximálně 2000 mg) bisoprololem u pacientů trpících hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční, u nichž se projevila bradykardie a/nebo hypotenze; všichni pacienti se zotavili. Citlivost na jednu vysokou dávku bisoprololu se mezi jednotlivými pacienty značně liší a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví. Proto je nutné zahájit léčbu těchto pacientů postupným zvyšováním dávky podle schématu uvedeného v bodě 4.2.

### Léčba

V případě předávkování je třeba léčbu bisoprololem přerušit a poskytnout podpůrnou a symptomatickou léčbu. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory je třeba zvážit následující všeobecná opatření, pokud to klinicky vyžaduje situace.

### Bradykardie

Podávejte intravenózně atropin. Pokud je reakce nedostatečná, lze opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivními chronotropními vlastnostmi. Za určitých okolností může být nutné zavést transvenózně kardiostimulátor.

### Hypotenze

Je třeba podat intravenózně tekutiny a vazopresorické látky. Může být užitečné intravenózní podání glukagonu.

### AV blok (druhého nebo třetího stupně)

Pacienti mají být pečlivě monitorováni a léčeni infuzí isoprenalinu nebo zavedením transvenózního kardiostimulátoru.

### Akutní zhoršení srdečního selhání

Podávejte i.v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vazodilatancia.

### Bronchospasmus

Podávejte bronchodilatační léčbu, jako je isoprenalin, beta<sub>2</sub>-sympatomimetika a/nebo aminofylin.

### Hypoglykemie

Podávejte i.v. glukózu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, jiné kombinace

Kód ATC: C09BX06

Quadrixam je kombinace čtyř antihypertenzivních látek s doplňkovými mechanismy pro kontrolu krevního tlaku u pacientů s hypertenzí.

Perindopril-arginin je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, indapamid je chlorosulfamoylové diuretikum, amlodipin je blokátor kalciových kanálů dihydropyridinové skupiny. a bisoprolol je vysoce beta<sub>1</sub>-selektivní blokátor adrenoreceptorů.

Farmakologické vlastnosti přípravku Quadrixam jsou odvozeny od vlastností jednotlivých složek užívaných samostatně.

## Mechanismus účinku

### *Perindopril*

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II; a současně stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy a stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin.

Z toho vyplývá:

- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií,
- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, protože aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u pacientů s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- snížením preloadu: vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů
- snížením afterloadu: snížením celkové periferní rezistence.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plicního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

### *Indapamid*

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí zpětné absorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

### *Amlodipin*

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladké svalstvo cév.

### *Bisoprolol*

Bisoprolol je vysoce beta<sub>1</sub>-selektivní blokátor adrenoceptorů, bez vnitřní sympatomimetické stimulační aktivity. Vykazuje pouze nízkou afinitu k beta<sub>2</sub>-receptorům hladkého svalstva průdušek a cév, jakož i k beta<sub>2</sub>-receptorům podílejícím se na metabolické regulaci. Proto se obecně neočekává, že by bisoprolol ovlivňoval odpor dýchacích cest a beta<sub>2</sub>-zprostředkované metabolické účinky. Jeho beta<sub>1</sub>-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování. Za jeho mechanismus účinku, který je základem antihypertenzního účinku beta-blokátorů, se považuje snížení srdeční frekvence a síly kontrakce, což vede ke snížení srdečního výdeje. K antihypertenzním vlastnostem přispívá také pozorované snížení aktivity reninu v plazmě.

## Farmakodynamické účinky

### *Perindopril/indapamid*

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje kombinace perindopril/indapamid na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje. V klinických studiích vedlo současné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

### *Perindopril*

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: lehké, středně těžké i těžké. Způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstoje.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin.

Po 24 hodinách stále přetrvává vysoký stupeň reziduálního blokujícího účinku na angiotenzin-konvertující enzym, přibližně 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, je normalizace krevního tlaku dosaženo během jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

V případech, že je zapotřebí přidání thiazidového diuretika, dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

### *Indapamid*

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvajícím po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením celkové a arteriolární periferní vaskulární rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových diuretik a diuretik podobného typu se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka nemá být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, střednědobém a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triglyceridy, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje metabolismus sacharidů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

### *Amlodipin*

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

Amlodipin nebyl spojován s nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami plazmatických hladin lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

### *Bisoprolol*

Stejně jako jiné beta1-blokátory bisoprolol tlumí účinek epinefrinu na srdeční tkáň, což vede ke snížení srdeční frekvence a kontraktility, a tím i krevního tlaku. Kromě toho může snížení plazmatické hladiny reninu přispívat k antihypertenznímu účinku prostřednictvím snížení periferního cévního odporu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Perindopril/indapamid/amlodipin/bisoprolol*

Byla provedena dvoutříměsíční multicentrická, dvouramenná, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III s primárním cílem prokázat vyšší účinnost přípravku Quadrixam na snížení STK měřeného v ordinaci po 2 měsících ve srovnání s pokračováním trojkombinace antihypertenzní terapie perindopril, indapamid a amlodipin v optimální tolerované dávce u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí po dvoutříměsíčním úvodním období terapie touto trojkombinací.

Randomizováno bylo celkem 183 pacientů, kteří dostávali buď Quadrixam (10/2,5/5/5 mg nebo 10/2,5/10/5 mg), nebo trojkombinaci perindopril, indapamid a amlodipin (10/2,5/5 nebo 10/2,5/10 mg): 53,0 % tvořili muži, průměrný věk byl 57,4 let, průměrný BMI byl 28,2 kg/m<sup>2</sup>, průměrný krevní tlak měřený v ordinaci byl 150,3/90,0 mmHg a průměrná srdeční frekvence v sedě byla 77,9 tepů za minutu. Po 2 měsících byl průměrný pokles STK měřený v ordinaci v sedě -20,7 mmHg ve skupině léčené přípravkem Quadrixam oproti -11,3 mmHg ve skupině léčené trojkombinací, s rozdílem v léčbě -8,0 mmHg (95% CI: -12,0 až -4,1) (primární cílový parametr, p<0,0001).

Ambulantní monitorování krevního tlaku ukázalo pokles průměrného STK za 24 hodin o -14,1 mmHg u přípravku Quadrixam oproti -7,0 mmHg u trojkombinace, s rozdílem v léčbě -7,5 mmHg (95% CI: -11,0 až -4,1) (p<0,0001).

DTK naměřený v ordinaci v sedě vykázal pokles o -10,5 mmHg oproti -5,3 mmHg u trojkombinace, s rozdílem v léčbě -6,14 mmHg (95% CI: -9,0 až -3,3) (p < 0,0001).

Další analýzy měření krevního tlaku v ordinaci, ambulantně a doma potvrdily hlavní výsledky účinnosti. Během studie se nevyskytly žádné problémy s bezpečností. Bezpečnostní profil přípravku Quadrixam byl podobný jako u trojkombinace.

Účinek přípravku Quadrixam na morbiditu a mortalitu nebyl studován.

#### *Perindopril/indapamid*

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masy levé komory (LVMI) >120 g/m<sup>2</sup> u mužů a >100 g/m<sup>2</sup> u žen) randomizováni buď k léčbě kombinací perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-arginin)/indapamid 0,625 mg nebo k léčbě enalaprilem 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril-erbumin 8 mg (odpovídající 10 mg perindopril-arginin) a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg). Na konci léčby se index masy levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril / indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl -8,3 (95% CI (-11,5; - 5,0), p <0,0001).

Lepší účinek na LVMI bylo dosaženo u vyšších dávek perindoprilu/indapamidu v porovnání se schválenými dávkami perindoprilu/indapamidu 2,5mg/0,625mg a perindoprilu/indapamidu 5mg/1,25mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pro systolický krevní tlak a -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

Studie ADVANCE byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, 2x2 faktorová studie s cílem určit přínos snížení krevního tlaku fixní kombinací perindopril/indapamid versus placebo při současné standardní terapii (dvojitě slepé srovnání) a léčbě gliklazidem MR založené na strategii intenzivní kontroly glukózy (HbA1c cílová hodnota 6,5 % nebo nižší) versus standardní kontrola glukózy (PROBE (Prospektivní randomizovaná otevřená studie se slepým vyhodnocením) na makrovaskulární a mikrovaskulární příhody u pacientů s diabetem 2. typu.

Primární cílový parametr byl složen z významných makrovaskulárních (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) a mikrovaskulárních (nová nebo zhoršující se nefropatie a onemocnění očí) příhod.

Celkově bylo do studie zařazeno 11 140 pacientů s diabetem 2. typu (průměrné hodnoty: věk 66 let, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, trvání diabetu 8 let, HbA1c 7,5 % a STK/DTK 145/81 mmHg). Mezi nimi bylo 83 % hypertenzních pacientů, 32 % a 10 % mělo v anamnéze makro- nebo mikrovaskulární onemocnění a 27 % mělo mikroalbuminurii. Současná terapie zahrnovala léky na snížení krevního tlaku (75 %), hypolipidemika (35 %, hlavně statiny 28 %), aspirin nebo další antiagregační léky (47 %).

Po 6 týdnech zaváděcí fáze na otevřené kombinaci perindopril/indapamid a běžné léčbě na snižování glukózy byli pacienti randomizováni k léčbě placebem (n=5571) nebo kombinací perindopril/indapamid (n=5569).

Po průměrné délce sledování 4,3 roku došlo u skupiny léčené perindopril/indapamidem k významnému snížení relativního rizika v primárním sledovaném parametru o 9 % (95% CI [0,83; 1,00], p=0,041).

Tento přínos byl dán významným snížením relativního rizika celkové mortality o 14 % (95% CI [0,75; 0,98], p=0,025), kardiovaskulárního úmrtí o 18 % (95% CI [0,68; 0,98], p=0,027) a celkových renálních příhod o 21 % (95% CI [0,74; 0,86], p <0,001 u skupiny léčené perindopril/indapamid ve srovnání s placebem.

V podskupině hypertenzních pacientů bylo snížení relativního rizika kombinovaných hlavních makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod o 9 % u skupiny léčené kombinací perindopril/indapamid ve srovnání s placebem (95% CI [0,82; 1,00], p=0,052).

Zde došlo také k významnému snížení relativního rizika celkové mortality o 16 % (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), kardiovaskulárního úmrtí o 20 % (95% CI [0,66; 0,97], p=0,023) a celkových renálních příhod o 20 % (95% CI [0,73; 0,87], p <0,001) u skupiny léčené perindopril/indapamid ve srovnání s placebem.

Přínosy snížení TK byly nezávislé na přínosech pozorovaných u strategie intenzivní kontroly glukózy.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií*

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti skupině s placebem.

#### *Amlodipin*

Randomizovaná, dvojitě slepá studie morbidity a mortality nazvaná Studie antihypertenzní a hypolipidemické léčby k prevenci srdečního záchvatu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5-10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/d (inhibitor ACE) v léčbě první volby s thiazidovým diuretikem chlorthalidonem 12,5-25 mg/d u mírné až středně těžké hypertenze.

Randomizováno bylo celkem 33 357 hypertoniků ve věku 55 a více let, kteří byli sledováni průměrně 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční včetně: předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (> 6 měsíců před zařazením) nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol <35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), aktuální kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním cílovém parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlorthalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65). Ze sekundárních cílových parametrů byl výskyt srdečního selhání (součást sdruženého kardiovaskulárního hodnotícího parametru) signifikantně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Léčba amlodipinem a léčba chlorthalidonem se však signifikantně nelišily v celkové mortalitě. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

#### *Pediatrická populace*

Údaje o použití přípravku Quadrixam u dětí nejsou k dispozici. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Quadrixam u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Quadrixam*

Současné podávání perindoprilu, indapamidu, amlodipinu a bisoprololu nemění jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání se samostatným podáváním.

#### *Perindopril*

##### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu (perindopril je proléčivo a perindoprilát je aktivní metabolit). Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě argininové soli by měl být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

##### Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

##### Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších

metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

#### Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a konečný poločas volné frakce je přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

#### Linearita/nelinearita

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a plazmatické expozici.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

##### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu). Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna, hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Indapamid*

##### Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je u lidí dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

##### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

##### Metabolismus a eliminace

Poločas eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání nevede ke kumulaci.

Vylučování probíhá zejména močí (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika se u pacientů s renální insuficiencí nemění.

#### *Amlodipin*

##### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorální aplikaci terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6 – 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

##### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

##### Metabolismus

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů.

##### Eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná.

U starších pacientů dochází k poklesu clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC a poločasu eliminace.

Zvýšení AUC a poločasu eliminace u pacientů s měštnavým srdečním selháním bylo v souladu s očekáváním pro studovanou věkovou skupinu pacientů.

##### *Porucha funkce jater*

K dispozici jsou velmi omezené klinické údaje týkající se podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40 – 60 %.

##### *Bisoprolol*

#### Absorpce

Po perorálním podání je bisoprolol absorbován a má biologickou dostupnost přibližně 90 %.

#### Distribuce

Distribuční objem je 3,5 l/kg. Vazba bisoprololu na plazmatické proteiny je přibližně 30 %.

#### Biotransformace a eliminace

Bisoprolol se vylučuje z organismu dvěma cestami. 50 % se metabolizuje v játrech na inaktivní metabolity, které se poté vylučují ledvinami. Zbývajících 50 % se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Celková clearance je přibližně 15 l/h. Plazmatický poločas 10–12 hodin poskytuje 24hodinový účinek po dávkování jednou denně.

#### Linearita/nelinearita

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin/jater*

Vzhledem k tomu, že eliminace probíhá ve stejné míře v ledvinách a játrech, není u pacientů s poruchou funkce jater nebo renální insuficiencí nutné upravovat dávkování. Farmakokinetika u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním a s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla studována. U pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA třída III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas je prodloužen ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu je  $64 \pm 21$  ng/ml při denní dávce 10 mg a poločas je  $17 \pm 5$  hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Perindopril*

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. V dlouhodobých studiích u potkanů a myši nebyla pozorována karcinogenita.

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů. Bylo však prokázáno, že inhibitory ACE jako skupina mají nepříznivé účinky na pozdní vývoj plodu, které u hlodavců a králíků vedou k úmrtí plodu a vrozeným vadám: byly pozorovány renální léze a zvýšená peri- a postnatální mortalita.

#### *Indapamid*

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40 až 8000násobky terapeutické dávky) ukázaly zhoršení diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy během studií akutní

toxicity s indapamidem podávaným intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, např. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Indapamid byl kontrolován ohledně mutagenních a karcinogenních vlastností s negativním výsledkem. Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný embryotoxický nebo teratogenní účinek u potkanů, myši a králíků.

K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

#### *Perindopril/indapamid*

Perindopril a indapamid v kombinaci má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání se samotným perindoprilem).

Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Předklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický, kancerogenní nebo teratogenní potenciál.

#### *Amlodipin*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění data porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50x vyšší, než je maximální doporučená dávka u lidí vztahená na mg/kg.

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztahené na mg/m<sup>2</sup>). V další studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s lidskou dávkou ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně tak i snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s léčbou. Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny ve výši 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná\* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztahené na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů.

\*na základě hmotnosti pacienta 50 kg

#### *Bisoprolol*

Předklinické údaje na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podobně jako ostatní betablokátory způsobuje bisoprolol maternální (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryo/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost mláďat, zpomalený fyzický vývoj) při vysokých dávkách, není však teratogenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Obsah tobolky**

Mastek (E 553b)

#### **Perindopril-arginin/indapamid tableta(y)**

*Jádro tablety:*

- Uhličitan vápenatý (E 170)
- Předbobtnalý kukuřičný škrob
- Mikrokrystalická celulóza (E 460)
- Sodná sůl krosarmelosy (E 468)

- Magnesium-stearát (E 470b)
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý

*Potahová vrstva:*

- Glycerol (E 422)
- Hypromelosa 2910 (E 464)
- Makrogol 6000
- Magnesium-stearát (E 470b)
- Oxid titaničitý (E 171)

**Potahované granule bisoprolol-fumarátu s okamžitým uvolňováním a potahované granule amlodipin-besilátu s okamžitým uvolňováním**

- Mikrokrystalická celulóza (E 460)
- Hypromelosa 2910 (E 464)

**Obal tobolky**

- Želatina (E 441)
- Oxid titaničitý (E 171)
- Černý oxid železitý (E 172)
- Žlutý oxid železitý (E 172)
- Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)

**Složení inkoustu**

- Šelak (E 904)
- Propylenglykol (E 1520)
- Roztok amoniaku (E 527)
- Černý oxid železitý (E 172)
- Hydroxid draselný (E 525).

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.  
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

30 tvrdých tobolek v PP obalu s polyetylenovým uzávěrem.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg: 58/003/25-C

**9. DATUM PRVNÍHO REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

12. 5. 2026

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 5. 2026