

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg perindopril-arginínu, čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu, 6,94 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu a 5 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 4,24 mg bisoprololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg: tvrdé želatínové kapsuly (dĺžka okolo 19 mm, priemer okolo 7 mm) s bielym telom, vyrazenou čiernou „1“ a modrým viečkom. Každá kapsula obsahuje jednu bielu filmom obalenú tabletu perindopril-arginínu/indapamidu (zodpovedajúcu 5 mg perindopril-arginínu a 1,25 mg indapamidu), 60 mg svetložlt-zeleného obaleného granulátu amlodipínu s okamžitým uvoľňovaním (zodpovedajúcich 5 mg amlodipínu) a 60 mg bieleho až takmer bieleho obaleného granulátu bizoprolólium-fumarátu s okamžitým uvoľňovaním (zodpovedajúcich 5 mg bizoprolólium-fumarátu).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Quadrixam 5 mg/1,25 mg/5 mg/5 mg je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu hypertenzie u dospelých pacientov, ktorí sú adekvátne kontrolovaní perindoprilom, indapamidom, amlodipínom a bisoprololom podávanými súbežne v rovnakých dávkach, avšak ako samostatné lieky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zvyčajná dávka je jedna kapsula raz denne ráno pred raňajkami.

Kombinácia fixných dávok nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami.

Ak sa zvažuje ukončenie liečby, odporúča sa postupné znižovanie dávky jednotlivých zložiek, pretože náhle vysadenie bisoprololu môže viesť k rebound fenoménu.

Osobitné populácie

Staršie osoby (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2)

Eliminácia perindoprilátu je u starších osôb znížená.

Staršie osoby môžu byť liečené Quadrixamom podľa funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.3 a 4.4):

Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

Quadrixam v dávkach 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min).

Súbežné používanie Quadrixamu s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2):

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je Quadrixam kontraindikovaný.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Quadrixam podávať s opatnosťou, keďže dávkovací režim pre amlodipín u týchto pacientov nebol stanovený.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Quadrixamu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na iné sulfónamidy, na dihydropyridínové deriváty, na akýkoľvek iný inhibítor ACE alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedenú v časti 6.1.
- Akútne srdcové zlyhávanie alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhania vyžadujúcich i.v. inotropnú liečbu
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu
- Pacienti s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhaním
- AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- Syndróm chorého sínusu
- Sinoatriálna blokáda
- Symptomatická bradykardia (srdcová frekvencia pred začiatkom liečby menej ako 60 úderov/min)
- Symptomatická hypotenzia (systolický krvný tlak < 100 mmHg)
- Šok vrátane kardiogénneho šoku
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- Ťažká bronchiálna astma
- Ťažké formy okluzívneho ochorenia periférnych ciev alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu
- Neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4)
- Metabolická acidóza
- Pacienti na dialýze
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min)
- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 60 ml/min) pre kombináciu perindopril/indapamid/amlodipín/bisoprolol v dávkach 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg (t. j. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg)

- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4)
- Hypokaliémia
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4)
- Hereditárny/idiopatický angioedém
- Ťažká porucha funkcie pečene
- Hepatálna encefalopatia
- Súbežné použitie Quadrixamu s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- Súbežné užívanie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba Quadrixamom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia a opatrenia pri používaní súvisiace s každou zložkou sú aplikovateľné na Quadrixam.

Ukončenie liečby

Ak to nie je jasne uvedené, náhlemu ukončeniu liečby bisoprololom sa má vyhnúť najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca. Začatie a ukončenie liečby bisoprololom si vyžaduje pravidelné sledovanie. Dávkovanie sa má znižovať postupne za použitia jednotlivých zložiek, ideálne počas obdobia dvoch týždňov, počas ktorého sa v prípade potreby má v rovnakom čase začať substitučná liečba.

Srdcové zlyhávajúce/závažná srdcová nedostatočnosť

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním (NYHA trieda III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému častejšie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine, ktorá dostávala placebo. U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sa majú blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu používať s opatrnosťou, pretože môžu zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Inhibitory ACE sa majú podávať opatrne pacientom s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

AV blokáda prvého stupňa

Bisoprolol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s AV blokádou prvého stupňa.

Prinzmetalova angína

Bolí pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite nie je pri podávaní bisoprololu pacientom s Prinzmetalovou angínou možné záchvaty anginy úplne vylúčiť.

Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v prípade hypertenznej krízy neboli stanovené.

Okľuzívne ochorenie periférnych ciev

Môže sa objaviť zhoršenie príznakov, najmä na začiatku liečby.

Ateroskleróza

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, ale zvláštna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, kedy sa liečba začína nízkou dávkou.

Bronchospazmus (bronchiálna astma, obštrukčná choroba dýchacích ciest)

Hoci kardioselektívne (beta-1) betablokátory môžu mať menší vplyv na funkciu pľúc než neselektívne betablokátory, ak neexistujú presvedčivé klinické dôvody na použitie betablokátorov, u pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa je potrebné vyhnúť všetkým betablokátorom. Ak takéto dôvody existujú, Quadrixam sa má používať s opatrnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa má liečba bisoprololom začať s najnižšou možnou dávkou a u pacientov sa majú starostlivo sledovať nové príznaky (napr. dyspnoe, netolerancia cvičenia, kašeľ). Pri bronchiálnej astme alebo inej chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, ktorá môže vyvolávať príznaky, sa má súbežne podávať bronchodilatačná liečba. U pacientov s astmou sa môže príležitostne objaviť zvýšenie odporu dýchacích ciest, a preto sa možno bude musieť zvýšiť dávka beta-2 stimulancií.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený suchý kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. V prípade výskytu tohto príznaku sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia inhibítora ACE, pokračovanie liečby sa môže zväziť.

Operácia/anestézia

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu betablokáda znižuje výskyt arytmií a ischemie myokardu počas indukcie a intubácie a v pooperačnom období. Bežne sa odporúča udržiavanie betablokády peri-operatívne. Anestéziológ musí vedieť o betablokáde kvôli potenciálu interakcií s inými liekmi vedúcimi k bradykardii, oslabeniu reflexnej tachykardie a zníženiu reflexnej schopnosti kompenzovať stratu krvi. Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou vysadiť, má sa to vykonať postupne a ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobovať hypotenziu, najmä ak je podané ako anestetikum látka s hypotenzným potenciálom.

Preto sa odporúča liečbu dlhodobo účinkujúcimi inhibítormi ACE, ako je perindopril, podľa možnosti prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Kombinácia s blokátormi kalciového kanála, antiarytmikami triedy I a centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami

Kombinácia bisoprololu s blokátormi kalciového kanála typu verapamil alebo diltiazem, s antiarytmikami triedy I a centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

Lítium

Kombinácia lítia s kombináciou perindopril/indapamid sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo.

Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä, ak má pacient už existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých málo prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tieto sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť Quadrixam okamžite vysadený a má prebiehať primerané monitorovanie, aby sa zabezpečilo úplné vymiznutie príznakov pred prepustením pacienta (v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie). V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, keď je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť primeraná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1 : 1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítorom ACE môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítora ACE zvýšené (pozri časť 4.3).

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor, je potrebná opatnosť.

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nevoľnosťou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po zastavení podávania inhibítora ACE. Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané jednotlivé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní inhibítorov ACE počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokridlovcov (včely, osy). Inhibítory ACE sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou a ich používaniu sa treba vyhnúť u tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Avšak u pacientov vyžadujúcich inhibítory ACE aj desenzibilizáciu sa dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením podávania inhibítora ACE najmenej 24 hodín pred liečbou (v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie).

Tak ako iné betablokátory, bisoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény, ako aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenálnom nepreukázala vždy očakávaný liečebný účinok.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) so síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou (v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie).

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

U pacientov dialyzovaných pomocou vysoko priepustných membrán (napr. AN 69) a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Funkcia obličiek

- Účinok kombinácie Quadrixamu sa neskúšal u pacientov s renálnou dysfunkciou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek majú dávky Quadrixamu rešpektovať dávky jednotlivých zložiek užívaných oddelene.
- V prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.
- U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) pre kombináciu perindopril/indapamid/amlodipín/bisoprolol v dávkach 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg (t. j. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg a Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg) je liečba Quadrixamom kontraindikovaná.
- U niektorých pacientov s hypertenziou bez predošlých zjavných obličkových lézií a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba upraviť (v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie). U týchto pacientov bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stabilizácie. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním alebo so základným renálnym zlyhaním vrátane stenózy renálnej artérie. Liek sa obvykle neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.
- Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade srdcovej insuficiencie, deplécie vody a elektrolytov, atď.). Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón perindoprilom bola pozorovaná zvlášť pri výraznej deplécii vody a elektrolytov (prísna diéta bez príjmu sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba) u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho srdcového zlyhávania alebo cirhózy s edémom a ascitom. Blokovanie tohto systému inhibítormi ACE môže preto spôsobiť, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie. Príležitostne môže mať táto akútny nástup, hoci zriedka a môže mať variabilný čas do nástupu.
V takýchto prípadoch sa má potom liečba začať nižšou dávkou a tá sa má postupne zvyšovať. U pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením môže nadmerné zníženie krvného tlaku spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.
- Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej funkcii alebo pri miernej poruche funkcie obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t. j.

220 µmol/l u dospelých osoby). U starších pacientov majú byť hodnoty plazmatických hladín kreatinínu upravené tak, aby zohľadnili vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta.

Hypovolémia, sekundárna k strate vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu funkcie obličiek.

- Amlodipín sa môže používať u pacientov s renálnym zlyhaním v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek.

Hypotenzia a deplécia vody a sodíka

- V prípade už existujúcej deplécie sodíka (zvlášť u pacientov so stenózou renálnej artérie) existuje riziko náhlej hypotenzie. Preto sa má vykonávať systematické sledovanie klinických prejavov deplécie vody a elektrolytov, ktorá môže nastať pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania. U týchto pacientov sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických elektrolytov.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď pri nižšej dávke, alebo len s jednou zložkou lieku.

- Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť častejšie u starších a u cirhotických pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9).

Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

Renovaskulárna hypertenzia

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu prínosné u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok, alebo keď uskutočnenie tohto zákroku nie je možné.

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Ak je Quadrixam predpísaný pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení s nízkou dávkou a má sa monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka, keďže u niektorých pacientov sa rozvinula funkčná renálna insuficiencia, ktorá sa upravila po ukončení liečby.

Hladiny draslíka

- Kombinácia indapamidu s perindoprilom, amlodipínom a bisoprololom nepredchádza nástupu hypokaliémie, najmä u diabetických pacientov alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Rovnako ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve, v kombinácii s diuretikom sa majú pravidelne monitorovať hladiny draslíka v plazme.
- Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu, ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako

trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretik alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

- Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka ($<3,4$ mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysoko rizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, užívajúci viac liekov súbežne alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so srdcovým zlyhávaním.

V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.

Rizikoví sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetrovanie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.

Ak sa zaznamenajú nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava. Hypokaliémia zistená v spojitosti s nízkou koncentráciou horčička v sére nemusí reagovať na liečbu, ak nedôjde k náprave hladiny horčička v sére.

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prstítých teliesok liečba zastavená (pozri časť 4.8).

Horčik v plazme

Bolo preukázané, že tiazidy a príbuzné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčička v moči, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Porucha funkcie pečene

Účinok kombinácie Quadrixamu sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie pečene. S prihliadnutím na účinok jednotlivých zložiek tejto kombinácie je Quadrixam kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene treba postupovať s opatnosťou.

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekársym dohľadom (pozri časť 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatnosť na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky.

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatálnej kómy.

V takomto prípade sa má podávanie Quadrixamu okamžite ukončiť (ale v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie).

Kyselina močová

Tendencia k vzniku záchvatov dny môže byť zvýšená u hyperurikemických pacientov.

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom sa bisoprolol môže podávať až po blokáde alfa-receptora.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Diabetickí pacienti

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekársym dohľadom so zníženou úvodnou dávkou.

Hladiny glykémie sa majú podrobne monitorovať u diabetických pacientov, ktorí boli predtým liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE. Monitorovanie glukózy v krvi je dôležité u diabetických pacientov, najmä ak sú hladiny draslíka nízke. Bisoprolol môže maskovať príznaky hypoglykémie (napr. tachykardiu alebo palpitácie).

Striktný pôst

U pacientov so striktným pôstom sa pri užívaní bisoprololu odporúča opatrnosť.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa zastaviť liečbu (v prípade náhleho vysadenia pozri aj časť „Ukončenie liečby“ vyššie). Ak je opätovné podávanie diuretík považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Psoriáza

Pacientom so psoriázou alebo anamnézou psoriázy sa majú betablokátory (napr. bisoprolol) podávať len po starostlivom zvážení prínosov oproti rizikám.

Tyreotoxikóza

Pri liečbe bisoprololom sa môžu maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie príjmu liekov. Ak vnútroočný tlak zostane nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Gravidita

Inhibitory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite ukončiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Etnické rozdiely

Rovnako ako iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Staršie osoby

Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

U starších pacientov sa má dávka amlodipínu zvyšovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Športovci

Športovci majú vziať do úvahy, že tento liek obsahuje účinnú látku, ktorá môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Pomocné látky

Quadrixam obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba Quadrixamom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených Quadrixamom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Quadrixamu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskiren: U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje sa funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

<u>Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča</u>		
Zložky	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
Perindopril/ indapamid	Lítium	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Perindopril	Aliskiren	U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje sa funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita (pozri časť 4.4).
	Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom angiotenzínového receptora	V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhaním alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotnej látky systému renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna blokáda (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).
	Estramustín	Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).
	Draslík šetriace lieky (napr. triamterén, amilorid,...), draslík (solí)	Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie napriek tomu indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhaní, pozri „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť“.
Amlodipín	Dantrolén (infúzia)	U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov ako je amlodipín.
	Grapefruit alebo grapefruitový džús	U niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.
Bisoprolol	Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako je klonidín a iné (napr.	Súbežné použitie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávajúce znížením centrálného tonusu sympatika (znížená srdcová frekvencia a srdcový výdaj, vazodilatácia). Náhle vysadenie, hlavne pred

	<i>metyldopa, moxonidín, rilmenidín)</i>	ukončením liečby betablokátorom, môže zvýšiť riziko rebound hypertenzie.
	<i>Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid; lidokaín, fenytoín; flekainid, propafenón)</i>	Účinok na dobu atrioventrikulárneho vedenia sa môže zosilniť a negatívne inotropný účinok sa môže zvýšiť.
	<i>Blokátory kalciového kanála typu verapamil a v menšej miere typu diltiazem</i>	Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátorom môže viesť k závažnej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde.
<u>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť</u>		
Zložky	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
Perindopril/ indapamid	<i>Baklofén</i>	Zosilnený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.
	<i>Nesteroidové protizápalové lieky (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach)</i>	Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidovými protizápalovými liekmi (t. j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s už existujúcim oslabením funkcií obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.
Perindopril	<i>Draslík nešetriace diuretiká</i>	U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou. Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou

		dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.
	<i>Draslík šetriace diuretiká (epplerenón, spironolaktón)</i>	Eplerenón alebo spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE: Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predošlou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.
	<i>Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce látky)</i>	Epidemiologické skúšania naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
Indapamid	<i>Lieky indukujúce torsades de pointes</i>	Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi torsades de pointes, ako sú okrem iného: - antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); - antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); - niektoré antipsychotiká: - Fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), - benzamidyl (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), - butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol), - iné antipsychotiká (napr. pimozyd); - iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i. v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, vinkamín i. v., metadón, astemizol, terfenadín). Prevenencia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.
	<i>Amfotericín B (i. v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva</i>	Zvýšené riziko nízkych hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby kardioglykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

	<i>Kardioglykozidy</i>	Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia sú predispozíciou toxických účinkov kardioglykozidov. Odporúča sa monitorovať hladiny draslíka a horčíka v plazme a EKG a v prípade potreby sa má prehodnotiť liečba.
	<i>Alopurinol</i>	Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
Amlodipín	<i>CYP3A4 induktory</i>	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.
	<i>CYP3A4 inhibítory</i>	Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť viac výraznejší u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom je zvýšené riziko hypotenzie. V prípade podávania amlodipínu súbežne s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov.
Bisoprolol	<i>Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón)</i>	Účinok na dobu atrioventrikulárneho vedenia sa môže zosilniť.
	<i>Parasympatomimetiká</i>	Súbežné užívanie môže zvýšiť dobu atrioventrikulárneho vedenia a riziko bradykardie.
	<i>Topické betablokátory (napr. očné kvapky na liečbu glaukómu)</i>	Súbežné použitie môže prispieť k systémovým účinkom bisoprololu.
	<i>Náprstníkové glykozidy</i>	Zníženie srdcovej frekvencie, zvýšenie doby atrioventrikulárneho vedenia.
	<i>Blokátory kalciového kanála dihydropyridínového typu, ako je felodipín a amlodipín</i>	Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa nemôže vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.
	<i>Inzulín a perorálne antidiabetiká</i>	Zvýšenie účinku na pokles hladiny cukru v krvi. Blokáda beta-adrenoreceptorov môže maskovať príznaky hypoglykémie.
	<i>Anestetiká</i>	Oslabenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii sú uvedené aj v časti 4.4.).
	<i>Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)</i>	NSAID môžu znižovať hypotenzný účinok bisoprololu.

	<i>Betasympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín)</i>	Kombinácia s bisoprololom môže znížiť účinky oboch látok.
	<i>Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta-ako aj alfaadrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Kombinácia s bisoprololom môže odhaliť vazokonstrikčné účinky týchto látok sprostredkované alfaadrenoreceptormi, vedúce k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršeniu intermitentnej klaudikácie. Také interakcie sa považujú za pravdepodobnejšie u neselektívnych betablokátorov.
	<i>Súbežné použitie s antihypertenzívami, ako aj s inými liekmi, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny)</i>	Môže zvýšiť riziko hypotenzie.
<u>Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy</u>		
Zložky	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
Perindopril/ indapamid	<i>Imipramínové antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká</i>	Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny efekt).
Perindopril	<i>Antihypertenzíva a vazodilatanciá</i>	Súbežné použitie s antihypertenzívami a vazodilatanciami (ako nitroglycerín a iné nitráty alebo iné vazodilatanciá) môže zvýšiť riziko hypotenzných účinkov perindoprilu.
	<i>Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid</i>	Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.
	<i>Anestetiká</i>	Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík.
	<i>Diuretiká (tiazid alebo slučkové diuretiká)</i>	Pri začatí liečby perindoprilom môže viesť predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík k deplécii objemu a riziku vzniku hypotenzie.
	<i>Sympatomimetiká</i>	Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
	<i>Zlato</i>	Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nevoľnosť, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.

Indapamid	<i>Metformín</i>	Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.
	<i>Jódované kontrastné látky</i>	V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má vykonať rehydratácia.
	<i>Vápnik (soli)</i>	Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
	<i>Cyklosporín</i>	Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.
Amlodipín	<i>Atorvastatín, digoxín alebo warfarín</i>	V klinických interakčných skúšaní nemal amlodipín žiadny vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.
	<i>Takrolimus</i>	Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, vyžaduje podávanie amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom monitorovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to potrebné, úpravu dávky takrolimu.
	<i>Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov</i>	Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.
	<i>Cyklosporín</i>	Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo inej populácie, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovalo premenlivé zvyšovanie minimálnej koncentrácie cyklosporínu (priemerne 0 % – 40 %). U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávku cyklosporínu.
	<i>Simvastatín</i>	Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu 10 mg so simvastatínom 80 mg viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.
Bisoprolol	<i>Meflochín</i>	Zvýšené riziko bradykardie
	<i>Inhibítory monoaminoxidázy (okrem inhibítorov MAO-B)</i>	Zosilnený hypotenzný účinok betablokátorov, ale tiež riziko hypertenznej krízy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek v tejto kombinácii liečiv na graviditu sa Quadrixam počas prvého trimestra gravidity neodporúča, ak klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu fixnou kombináciou perindoprilu, indapamidu, amlodipínu a bisoprololu. Quadrixam je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Quadrixam nie je odporúčaný počas laktácie. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu Quadrixamom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Gravidita

Perindopril

Používanie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva fetotoxicitu u ľudí (znížené funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcie obličiek a lebky.

U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Indapamid

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien.

Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov po vystavení účinku na konci gravidity.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená.

V skúšaníach so zvieratami bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Bisoprolol

Bisoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Blokátory beta-adrenoreceptorov vo všeobecnosti znižujú placentárnu perfúziu, čo sa spája so spomalením rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba

blokátormi beta-adrenoreceptorov nevyhnutná, vhodnejšie sú beta-1 selektívne blokátory adrenoreceptorov.

Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, bisoprolol sa nemá používať počas gravidity. Ak sa liečba bisoprololom považuje za nevyhnutnú, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa vo všeobecnosti očakávajú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Perindopril

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a je preferovaná alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak je dojčené dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Indapamid

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom, alebo až potlačením vylučovania mlieka.

Amlodipín

Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča sa odhaduje v kvartilovom rozpätí 3 – 7 %, s maximom 15 %. Vplyv amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Bisoprolol

Nie je známe, či sa bisoprolol/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Preto sa dojčenie počas podávania bisoprololu neodporúča.

Fertilita

Spoločné pre perindopril a indapamid

Skúšania reprodukčnej toxicity u potkanov nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa vplyv na fertilitu u ľudí.

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednom skúšaní na potkanoch boli pozorované nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

Bisoprolol

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne skúšania o účinkoch lieku Quadrixam na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Bisoprolol, perindopril a indapamid nemajú priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom, a to najmä na začiatku liečby, pri zmene liekov alebo v spojitosti s alkoholom.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pacienti trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou, slabosťou alebo nevoľnosťou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená.

Výsledkom môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním perindoprilu, indapamidu, amlodipínu a bisoprololu podávanými samostatne sú: závrat, bolesť hlavy, parestézia, somnolencia, dysgeúzia, porucha videnia, diplopia, tinitus, vertigo, palpitácie, bradykardia, nával tepla, zhoršenie srdcového zlyhania, hypotenzia (a účinky spojené s hypotenziou), kašeľ, dyspnoe, gastrointestinálne poruchy (bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, zmena činnosti čriev), svrbenie, vyrážka, makulopapulárna vyrážka, studené končatiny, svalové spazmy, opuch členkov, asténia, edém únava a hypokaliémia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Pri perindopriľe, indapamide, amlodipíne alebo bisoprolole počas liečby (počas klinických skúšaní a/alebo použitia po uvedení na trh pri samostatnom používaní) pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa klasifikácie MedDRA vzhľadom na telesný systém a podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
Infekcie a nákazy	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*	-	-	-
	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-	-
	Aplastická anémia	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Pancytopenia	Veľmi zriedkavé	-	-	-
	Leukopénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
	Neutropénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-	-
	Hemolytická anémia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-	-
	Trombocytopénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	-	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického	Zriedkavé			

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	hormónu (SIADH)				
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*	-	-	-
	Hyperkaliémia, reverzibilná po ukončení liečby (pozri časť 4.4)	Menej časté*	-	-	-
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	Menej časté*	Menej časté	-	-
	Hyperglykémia	-	-	Veľmi zriedkavé	-
	Hyperkalciémia	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	Časté	-	-
	Hypochlorémia		Zriedkavé		
	Hypomagne- ziémia		Zriedkavé		
Psychiatrické poruchy	Nespavosť	-	-	Menej časté	-
	Zmeny nálady (vrátane úzkosti)	Menej časté	-	Menej časté	-
	Depresia	Menej časté	-	Menej časté	Menej časté
	Porucha spánku	Menej časté	-	-	Menej časté
	Nočné mory, halucinácie	-	-	-	Zriedkavé
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté	-	Časté	Časté
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé	Časté	Časté
	Parestézia	Časté	Zriedkavé	Menej časté	-
	Ospalosť	Menej časté*	-	Časté	-
	Hypestézia	-	-	Menej časté	-
	Dysgeúzia	Časté	-	Menej časté	-
	Tremor	-	-	Menej časté	-
	Synkopa	Menej časté*	Neznáme	Menej časté	Zriedkavé
	Hypertónia	-	-	Veľmi zriedkavé	-
	Periférna neuropatia	-	-	Veľmi zriedkavé	-
	Extrapyramídová porucha (extrapyramído- vý syndróm)	-	-	Neznáme	-
	Cievna mozgová príhoda	Veľmi zriedkavé	-	-	-

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	pridružená k rozsiahlej hypotenzii u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)				
	Možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	Neznáme	-	-
Poruchy oka	Porucha videnia	Časté	Neznáme	Časté	-
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	Neznáme	-	
	Choroidálna efúzia	-	Neznáme	-	-
	Dvojité videnie	-	-	Časté	-
	Myopia	-	Neznáme	-	-
	Rozmazané videnie	-	Neznáme	-	-
	Znížená tvorba slz (treba zvážiť, ak pacient používa kontaktné šošovky)	-	-	-	Zriedkavé
	Konjunktivitída	-	-	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Časté	-	Menej časté	-
	Vertigo	Časté	Zriedkavé	-	-
	Poruchy sluchu	-	-	-	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*	-	Časté	-
	Tachykardia	Menej časté*	-	-	-
	Bradykardia	-	-	-	Veľmi časté
	Zhoršenie srdcového zlyhávania	-	-	-	Časté
	Poruchy AV vedenia	-	-	-	Menej časté
	Angina pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-	-
	Arytmia (vrátane ventrikulárnej tachykardie a	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Menej časté	-

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	atriálnej fibrilácie)				
	Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokoriziko- vých pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme	-	
Poruchy ciev	Nával tepla	Zriedkavé*	-	Časté	Zriedkavé
	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	Časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Časté
	Vaskulitída	Menej časté*	-	Veľmi zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	Neznáme	-	-	-
	Pocit chladu alebo zníženej citlivosti v končatinách	-	-	-	Časté
	Ortostatická hypotenzia	-	-	-	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-	Menej časté	-
	Dyspnoe	Časté	-	Časté	-
	Bronchospazmus	Menej časté	-	-	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-	-	-
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	Bolesti brucha	Časté	-	Časté	-
	Zápcha	Časté	Zriedkavé	Časté	Časté
	Hnačka	Časté	-	Časté	Časté
	Dyspepsia	Časté	-	Časté	-
	Nauzea	Časté	Zriedkavé	Časté	Časté
	Zvracanie	Časté	Menej časté	Menej časté	Časté
	Suchosť v ústach	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté	-
	Zmena činnosti čriev	-	-	Časté	-
	Hyperplázia d'asien	-	-	Veľmi zriedkavé	-

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
	Gastritída	-	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Žltáčka	-	-	Veľmi zriedkavé	-
	Abnormálna funkcia pečene	-	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté	-	Menej časté	Zriedkavé
	Vyrážka	Časté	-	Menej časté	Zriedkavé
	Makulopapulárna vyrážka	-	Časté	-	-
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	-
	Angioedém (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Alopécia	-	-	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Purpura	-	Menej časté	Menej časté	-
	Zmena zafarbenia kože	-	-	Menej časté	-
	Hyperhidróza	Menej časté	-	Menej časté	-
	Exantém	-	-	Menej časté	-
	Fotosenzitívna reakcia	Menej časté*	Neznáme (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Psoriáza, zhoršenie psoriázy, vyrážka podobná psoriáze	Zriedkavé	-	-	Veľmi zriedkavé
	Pemfigoid	Menej časté*	-	-	-
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé	-
	Stevensov- Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
	Exfoliatívna dermatitída	-	-	Veľmi zriedkavé	-
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme	-
	Quinckeho edém	-	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Svalové kŕče	Časté	Neznáme	Časté	Menej časté
	Svalová slabosť	-	Neznáme	-	Menej časté
	Rabdomyolýza	-	Neznáme	-	

Trieda orgánového systému podľa MedDRA a spojivového tkaniva	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	Opuch členkov	-	-	Časté	-
	Artralgia	Menej časté*	-	Menej časté	-
	Myalgia	Menej časté*	Neznáme	Menej časté	-
	Bolesť chrbta	-	-	Menej časté	-
	Možné zhoršenie existujúceho systémového lupus erythematosus	-	Neznáme	-	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha močenia	-	-	Menej časté	-
	Noktúria	-	-	Menej časté	-
	Polakizúria	-	-	Menej časté	-
	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé	-	-	-
	Zlyhanie obličiek	Menej časté	Veľmi zriedkavé	-	-
	Anúria/oligúria	Zriedkavé*			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektilná dysfunkcia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Zriedkavé
	Gynekomastia	-	-	Menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	-	Časté	Časté
	Únava	-	Zriedkavé	Časté	Časté
	Edém	-	-	Veľmi časté	-
	Bolesť na hrudníku	Menej časté*	-	Menej časté	-
	Bolesť	-	-	Menej časté	-
	Malátnosť	Menej časté*	-	Menej časté	-
	Periférny edém	Menej časté*			-
	Pyrexia	Menej časté*	-	-	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	-	-	Menej časté	-
	Zníženie telesnej hmotnosti	-	-	Menej časté	-
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Menej časté*	-	-	-
	Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi	Menej časté*	-	-	-
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Zriedkavé	-	-	-
	Zvýšená hladina triglyceridov	-	-	-	Zriedkavé
	Zvýšená hladina enzýmov pečene	Zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín	Bisoprolol
	Zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-	-
	Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme	-	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Neznáme	-	-
	Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	-	Neznáme	-	-
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*	-	-	-

*Frekvencia vypočítaná na základe klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zo spontánnych hlásení.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas skúšaní fázy II a III porovnávajúcich indapamid 1,5 mg a 2,5 mg preukázala analýza hladiny draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bola u 10 % pacientov pozorovaná hladina draslíka v plazme < 3,4 mmol/l a u 4 % pacientov < 3,2 mmol/l. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles hladiny draslíka v plazme na úrovni 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bola u 25 % pacientov pozorovaná hladina draslíka v plazme < 3,4 mmol/l a u 10 % pacientov < 3,2 mmol/l. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles hladiny draslíka v plazme na úrovni 0,41 mmol/l.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Quadrixamom u ľudí.

Perindopril/indapamid

Príznaky

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nevoľnosťou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Liečba

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku výplachom žalúdka a/alebo podaním aktívneho uhlia, s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Ak nastane výrazná hypotenzia, môže byť upravená uložením pacienta do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo môže byť použitá iná metóda zväčšenia objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2).

Amlodipín

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Príznaky

Dostupné údaje naznačujú, že veľké predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu.

Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia až šok s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako následok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavovať s oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia po predávkovaní amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v obehu a objemu moču.

Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu.

Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza by pravdepodobne nebola účinná.

Bisoprolol

Príznaky

Pri predávkovaní (napr. denná dávka 15 mg namiesto 7,5 mg) bola hlásená AV blokáda tretieho stupňa, bradykardia a závrat. Vo všeobecnosti sú pri predávkovaní betablokátorom najčastejšie očakávanými prejavmi bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová insuficiencia a hypoglykémia. Do dnešného dňa bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania (maximum: 2 000 mg) bisoprololom u pacientov s hypertenziou a/alebo koronárnym ochorením srdca s bradykardiou a/alebo hypotenziou; všetci pacienti sa zotavili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bisoprololu a pacienti so srdcovým zlyhávaním sú pravdepodobne veľmi citliví. Preto je nevyhnutné začať týchto pacientov liečiť postupnou titráciou smerom nahor podľa schémy v časti 4.2.

Liečba

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, liečba bisoprololom sa má ukončiť a má sa poskytnúť podporná a symptomatická liečba. Obmedzené údaje naznačujú, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné betablokátory sa majú zväžiť nasledujúce všeobecné opatrenia, ak je to klinicky odôvodnené.

Bradykardia

Podat' intravenózne atropín. Ak je odozva nedostatočná, môže sa opatrne podať izoprenalín alebo iná látka s pozitívne chronotropnými vlastnosťami. Za určitých okolností môže byť nevyhnutné transvenózne zavedenie kardiostimulátora.

Hypotenzia

Majú sa intravenózne podať tekutiny a vazopresoriká. Užitočný môže byť intravenózny glukagón.

AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa)

Pacienti sa majú starostlivo monitorovať a liečiť infúziou izoprenalínu alebo transvenóznym zavedením kardiostimulátora.

Akútne zhoršenie srdcového zlyhávania

Podat' i. v. diuretiká, inotropné látky, vazodilatačné látky.

Bronchospazmus

Podat' bronchodilatačnú liečbu, ako je izoprenalín, beta-2 sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia

Podat' i. v. glukózu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie
ATC kód: C09BX06

Quadrixam je kombinácia štyroch antihypertenzných zložiek s komplementárnymi mechanizmami na kontrolu krvného tlaku u pacientov s hypertenziou.

Arginínová soľ perindoprilu je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, indapamid je chlorosulfamoylové diuretikum a amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny a bisoprolol je vysoko selektívny blokátor beta-1 adrenoreceptora.

Farmakologické vlastnosti Quadrixamu sú odvodené z vlastností jednotlivých zložiek užívaných oddelene.

Mechanizmus účinku

Perindopril

Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (inhibítor ACE), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú zložku; a navyše enzým stimuluje rozpad bradykinínu, vazodilatačnej zložky, na neaktívny heptapeptid a stimuluje vylučovanie aldosterónu kôrou nadobličiek.

Preto pôsobenie perindoprilu vedie k:

- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svalu a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhotrvajúcej liečbe,
- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentráciami renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- znížením *preloadu*: vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov,
- znížením *afterloadu*: znížením celkovej periférnej rezistencie.

Skúšania uskutočnené na pacientoch so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie lokálneho prietoku krvi v svalu.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Indapamid

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev. Mechanizmus antihypertenzného pôsobenia amlodipínu spočíva v priamom relaxačnom účinku na hladké svaly ciev.

Bisoprolol

Bisoprolol je vysoko selektívny blokátor beta-1 adrenoreceptora bez prirodzeného sympatomimetického stimulačného pôsobenia. Vykazuje iba veľmi nízku afinitu k beta-2 receptorom hladkého svalstva bronchov a ciev, rovnako ako aj k beta-2 receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Preto sa vo všeobecnosti nepredpokladá jeho vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a metabolické účinky sprostredkované beta-2 receptorom. Jeho beta-1 selektivita presahuje rozpätie terapeutickú dávku. Predpokladaným mechanizmom účinku, ktorý je základom antihypertenzného pôsobenia betablokátorov, je zníženie srdcovej frekvencie a sily kontrakcie, čo vedie k zníženiu srdcového výdaja. Na antihypertenzných vlastnostiach sa podieľa aj pozorovaný pokles aktivity renínu v plazme.

Farmakodynamické účinky

Perindopril/indapamid

U hypertenzných pacientov nezávisle od veku vykazuje kombinácia perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stoj. Počas klinických skúšaní súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu vyvolalo antihypertenzné účinky synergetickej povahy vo vzťahu ku každému z liekov podávanému oddelene.

Perindopril

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej až stredne ťažkej alebo ťažkej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu a v stoj.

Antihypertenzný účinok po jednotlivých dávkach je maximálny medzi 4. a 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín-konvertujúceho enzýmu po 24 hodinách je vysoký, približne 80 %.

U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny krvný tlak dosiahne po jednom mesiaci a udrží sa bez tachyfylaxie.

Vysadenie liečby nemá na hypertenziu rebound účinkov.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych vetiev, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofie ľavej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko vzniku hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

Indapamid

Indapamid ako monoterapia má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plateau, zatiaľ čo nežiaduce účinky sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triacylglyceroly, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

Amlodipín

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24 hodinového intervalu. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

Amlodipín nie je spojený so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodný u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Bisoprolol

Ako ostatné beta1-blokátory, aj bisoprolol znižuje účinok adrenalínu na tkanivo srdca, čo vedie k zníženiu srdcovej frekvencie a sily kontrakcie, čo znižuje krvný tlak. Pokles hladiny renínu v plazme sa navyše tiež môže podieľať na antihypertenznom účinku prostredníctvom zníženia rezistencie periférnych ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Perindopril/indapamid/amlodipín/bisoprolol

Uskutočnila sa 2-mesačná, multicentrická, dvojramenná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III, ktorej primárnym cieľom bolo preukázať vyššiu účinnosť v znížení systolického tlaku krvi (STK) meraného v ambulancii po 2 mesiacoch liečby liekom Quadrixam v porovnaní s pokračovaním trojkombinačnej antihypertenzívnej liečby perindoprilom, indapamidom a amlodipínom v optimálnej tolerovanej dávke u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou po 2-mesačnom úvodnom období liečby touto trojkombináciou.

Celkovo bolo randomizovaných 183 pacientov, ktorí dostávali buď liek Quadrixam (10/2,5/5/5 mg alebo 10/2,5/10/5 mg), alebo trojkombináciu perindoprilu, indapamidu a amlodipínu (10/2,5/5 mg alebo 10/2,5/10 mg). 53,0 % boli muži s vekovým priemerom 57,4 roka, priemerný index telesnej

hmotnosti (BMI) bol 28,2 kg/m², priemerný tlak krvi meraný v ambulancii bol 150,3/90,0 mmHg a priemerná pokojová srdcová frekvencia v sede bola 77,9 úderov za minútu.

Po 2 mesiacoch liečby bol priemerný pokles systolického tlaku krvi meraného v sede v ambulancii -20,7 mmHg v skupine liečenej liekom Quadrixam v porovnaní s -11,3 mmHg v skupine s trojkombinačnou liečbou, s rozdielom medzi liečbami -8,0 mmHg (95 % CI: -12,0 až -4,1) (primárny cieľový ukazovateľ, $p < 0,0001$).

Ambulantné monitorovanie krvného tlaku preukázalo zníženie priemerného systolického tlaku krvi za 24 hodín o -14,1 mmHg pri liečbe liekom Quadrixam v porovnaní s -7,0 mmHg pri trojkombinačnej liečbe, s rozdielom medzi liečbami -7,5 mmHg (95 % IS: -11,0 až -4,1) ($p < 0,0001$).

Diastolický tlak krvi meraný v sede v ambulancii sa znížil o -10,5 mmHg v porovnaní s -5,3 mmHg v skupine s trojkombinačnou liečbou, s rozdielom medzi liečbami -6,14 mmHg (95 % IS: -9,0 až -3,3) ($p < 0,0001$).

Ďalšie analýzy meraní tlaku krvi v ambulancii, pomocou ambulantného monitorovania a domácich meraní potvrdili hlavné výsledky účinnosti.

Počas štúdie neboli zaznamenané žiadne bezpečnostné obavy. Bezpečnostný profil lieku Quadrixam bol porovnateľný s bezpečnostným profilom trojkombinačnej liečby.

Účinok Quadrixamu na morbiditu a mortalitu sa neskúmal.

Perindopril/indapamid

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid v porovnaní s monoterapiou enalaprilom, na základe hodnotenia hypertrofie LK echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou LK (definovanou ako *left ventricular mass index* (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žien) randomizovaní buď na perindopril terc-butylamóniovú soľ 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôbená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril terc-butylamóniová soľ až na 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindopril-arginínu) a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril terc-butylamóniovej soli 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg). Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v porovnaní so skupinou na enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) u celej populácie randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol -8,3 (95 % IS (-11,5; -5,0), $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími dávkami perindoprilu/indapamidu ako s tými ktoré sú prítomné v kombinácii perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg a perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

Čo sa týka krvného tlaku, odhadované priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii boli -5,8 mmHg (95 % IS (-7,9; -3,7), $p < 0,0001$) pre systolický krvný tlak a -2,3 mmHg (95 % IS (-3,6; -0,9), $p = 0,0004$) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny perindopril/indapamid.

ADVANCE bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, 2x2 faktoriálne dizajnovaná štúdia zameraná na určenie prínosov znižovania krvného tlaku fixnou kombináciou perindopril/indapamid oproti placebo pri existujúcej štandardnej liečbe (dvojito zaslepené porovnanie) a liečbe gliklazidom MR založenej na intenzívnej glukózovej stratégii (cieľové HbA1c 6,5 % alebo menej) oproti štandardnej glukózovej kontrole (PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*] dizajn) na veľké makrovaskulárne a mikrovaskulárne príhody u pacientov s diabetom 2. typu.

Primárny koncový ukazovateľ bol zložený z veľkých makrovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda) a mikrovaskulárnych príhod (nová alebo zhoršená nefropatia a poruchy oka).

Celkom bolo do štúdie zapojených 11 140 pacientov s diabetom 2. typu (priemerné hodnoty: vek 66 rokov, index telesnej hmotnosti (BMI) 28 kg/m², trvanie diabetu 8 rokov, HbA1c 7,5 % a STK/DTK 145/81 mmHg). Medzi nimi bolo 83 % hypertonikov, 32 % a 10 % mali anamnézu makro- alebo mikro- vaskulárnych ochorení jednotlivo a 27 % malo mikroalbuminúriu. Súbežné liečby zahŕňali lieky znižujúce krvný tlak (75 %), lieky znižujúce hladiny lipidov (35 % hlavne statíny 28 %), kyselinu acetylsalicylovú alebo iné antitrombotiká (47 %).

Po 6-týždňovom úvodnom období na otvorenej kombinácii perindopril/indapamid a zvyčajnej hypoglykemickkej liečbe boli pacienti náhodne zaradení na placebo (n = 5 571) alebo na kombináciu perindopril/indapamid (n = 5 569).

Po priemernom trvaní sledovania 4,3 roka skončila liečba perindoprilom/indapamidom s výsledkom významného zníženia relatívneho rizika o 9 % v primárnom koncovom ukazovateli (95 % IS [0,828; 0,996], p = 0,041).

Tento prínos bol sprevádzaný významným znížením relatívneho rizika celkovej mortality o 14 % (95 % IS [0,75; 0,98], p = 0,025), kardiovaskulárnej smrti o 18 % (95 % IS [0,68; 0,98], p = 0,027) a celkových renálnych príhod o 21 % (95 % IS [0,74; 0,86], p < 0,001) v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebe.

V podskupine sledovaných hypertenzných pacientov bolo zníženie relatívneho rizika kombinovaných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod o 9 % v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebe (95 % IS [0,82; 1,00], p = 0,052).

Taktiež bolo významne znížené relatívne riziko celkovej mortality o 16 % (95 % IS [0,73; 0,97], p = 0,019), kardiovaskulárnej smrti o 20 % (95 % IS [0,66; 0,97], p = 0,023) a celkových renálnych príhod o 20 % (95 % IS [0,73; 0,87], p < 0,001) v skupine s perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebe.

Prínosy zásahu do zníženia krvného tlaku boli nezávislé od tých, ktoré boli pozorované pri stratégii s intenzívnou glukózovou kontrolou.

Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bolo skúšanie u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Amlodipín

Bola vykonaná randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) na porovnanie liečby novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom, chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (ICHS) vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,98 (95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť kompozitného zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidónovou skupinou signifikantne vyššia (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % IS [1,25 – 1,52] p < 0,001). Nebol však žiadny signifikantný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,96 (95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie Quadrixamu u detí. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Quadrixamom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Quadrixam

Súbežné podávanie perindoprilu, indapamidu, amlodipínu a bisoprololu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich samostatným podávaním.

Perindopril

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny (perindopril je prekursor a perindoprilát je aktívny metabolit). Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril-arginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Perindopril je prekursor. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Linearita/nelinearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších ľudí a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu). Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikovaná, hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Indapamid

Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

Metabolizmus a eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemerne 18 hodín). Opakované podanie nevedie k akumulácii.

Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

Amlodipín

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Čas na dosiahnutie vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný.

Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov.

Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Porucha funkcie pečene

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenia AUC približne o 40 – 60 %.

Bisoprolol

Absorpcia

Bisoprolol je absorbovaný a má biologickú dostupnosť približne 90 % po perorálnom podaní.

Distribúcia

Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba bisoprololu na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

Biotransformácia a eliminácia

Bisoprolol sa vylučuje z tela dvomi cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme.

Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický polčas 10 – 12 hodín poskytuje 24-hodinový účinok po podaní dávky jedenkrát denne.

Linearita/nelinearita

Kinetika bisoprololu je lineárna a nezávislá na veku.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek/pečene

Pretože eliminácia prebieha v rovnakej miere v obličkách a v pečeni, úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo renálnou insuficienciou nie je potrebná. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a s poruchou funkcie pečene alebo funkcie obličiek sa farmakokinetika neskúmala. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (NYHA trieda III) sú plazmatické hladiny bisoprololu vyššie a polčas je predĺžený v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave je 64 ± 21 ng/ml pri dennej dávke 10 mg a polčas je 17 ± 5 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách sa nepozorovala žiadna mutagenita. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Fertilita nebola porušená ani u samcov ani u samíc potkanov.

Pri ACE inhibítoroch ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

Indapamid

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobky terapeutickej dávky) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné príznaky otravy počas skúšaní akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne boli spojené s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. s bradypnoe a periférnou vazodilatáciou.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne. Skúšania reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny embryotoxický alebo teratogénny účinok na potkany, myši a králiky. Fertilita nebola poškodená ani u samcov ani u samíc potkanov.

Perindopril/indapamid

Kombinácia perindopril/indapamid má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. U potkanov sa renálne prejavy nezdať byť potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa zdať byť zvýšené maternotoxické účinky (v porovnaní s perindoprilom).

Aj napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až v dávkových hladinách, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti. Predklinické štúdie vykonané oddelene pre perindopril a indapamid nepreukázali genotoxicitu, karcinogénny ani teratogénny potenciál.

Amlodipín

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m²). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy folikulostimulačného hormónu a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

Skúšania mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

U potkanov a myši liečených amlodipínom v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m²) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

Bisoprolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Podobne ako iné betablokátory pôsobí bisoprolol vo vysokých dávkach toxicky na matku (pokles príjmu potravy a pokles telesnej hmotnosti) a na embryo/plod (zvýšený výskyt resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomkov, spomalený fyzický vývoj), ale nie teratogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mastenec (E 553b)

Tableta (tablety) perindopril-arginínu/indapamidu

Jadro tablety:

- uhličitan vápenatý (E 170)
- predželatinovaný kukuričný škrob

- mikrokryštalická celulóza (E 460)
- sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
- stearát horečnatý (E 470b)
- koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmotvorná vrstva:

- glycerol (E 422)
- hypromelóza (E 464)
- makrogol 6000
- stearát horečnatý (E 470b)
- oxid titaničitý (E 171)

Obalený granulát bizoprolólium-fumarátu s okamžitým uvoľňovaním a obalený granulát amlodipínium-bezylátu s okamžitým uvoľňovaním

- mikrokryštalická celulóza (E 460)
- hypromelóza (E 464)

Obal kapsuly

- želatína (E 441)
- oxid titaničitý (E 171)
- brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E 133)

Obsah potlačového farbiva

- šelak (E 904)
- propylénglykol (E 1520)
- roztok amoniaku (E 527)
- čierny oxid železitý (E 172)
- hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.
Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 tvrdých kapsúl v PP tube uzavretej zátkou z polyetylénu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2025/00135-REG

50 Rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0306/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026