

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg твърди капсули
Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg твърда капсула

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентен на 6,79 mg периндоприл (*perindopril*), 2,5 mg индапамид (*indapamide*), 6,94 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентен на 5 mg амлодипин (*amlodipine*), и 5 mg бизопрололов фумарат, еквивалентен на 4,24 mg бизопролол (*bisoprolol*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg: твърда желатинова капсула (дължина около 19 mm, диаметър около 7 mm), с черен отпечатък „2“ върху бяло тяло и тъмносиня капачка, съдържаща две бели филмирани таблетки периндоприл аргинин/индапамид (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин и 2,5 mg индапамид), 60 mg амлодипин светложълтеникаво-зелени обвити гранули с незабавно освобождаване (еквивалентни на 5 mg амлодипин) и 60 mg бизопрололов фумарат бели до леко бели обвити гранули с незабавно освобождаване (еквивалентни на 5 mg бизопрололов фумарат).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg е показан за употреба:

- като заместителна терапия за лечение на хипертония при възрастни пациенти, при които артериалното налягане е адекватно контролирано с периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол, прилагани едновременно в същите дози, но като отделни лекарствени продукти;
- като допълнителна терапия за лечение на резистентна хипертония при възрастни пациенти, при които артериалното налягане не е адекватно контролирано с терапия с периндоприл 10 mg, индапамид 2,5 mg и амлодипин в максимално поносимата доза (5 mg или 10 mg).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната доза е една капсула веднъж дневно сутрин преди закуска.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

Когато се обмисля прекратяване на лечението, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на отделните компоненти, тъй като рязкото спиране на бизопролол може да доведе до ребаунд ефект.

Специални популации

Старческа възраст (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

При пациенти в старческа възраст елиминирането на периндоприлат е намалено.

Пациенти в старческа възраст могат да се лекуват с Квадриксам в зависимост от бъбречната функция.

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4):

Обичайното медицинско проследяване включва чести проверки на креатинина и калия.

При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Приемът на Квадриксам в дози от 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg е противопоказан при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min).

Едновременната употреба на Квадриксам с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2):

Приемът на Квадриксам е противопоказан при тежко чернодробно увреждане.

Квадриксам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, тъй като не са установени препоръки за дозиране на амлодипин при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Квадриксам при деца и юноши не са установени. Липсват данни. Поради това, употребата при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към други сулфонамиди, към дихидропиридинови производни, към който и да е друг ACE инхибитор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, изискващи интравенозна инотропна терапия;
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- AV блок от втора или трета степен (при липса на пейсмейкър);

- синдром на болния синусов възел;
- синоатриален блок;
- симптоматична брадикардия (сърдечна честота под 60 удара/мин преди започване на лечението);
- симптоматична хипотония (систолично артериално налягане <100 mmHg);
- шок, включително кардиогенен шок;
- обструкция на изходящия кръвоток от лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- тежка бронхиална астма;
- тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или тежки форми на феномен на Рейно;
- нелекувана феохромоцитомата (вж. точка 4.4);
- метаболитна ацидоза;
- пациенти на хемодиализа;
- екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min);
- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) за дози, съдържащи 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg от комбинацията периндоприл/индапамид/амлодипин/бизопролол (т.е. Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и Квадриксам 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4);
- хипокалиемия;
- анамнеза за ангиоедем (оток на Квинке), свързана с лечение с АСЕ-инхибитори в миналото (вж. точка 4.4);
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- тежко чернодробно увреждане;
- чернодробна енцефалопатия;
- едновременна употреба на Квадриксам с продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Квадриксам не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения и предпазни мерки, свързани с всеки един от компонентите, са приложими към Квадриксам.

За допълнителна терапия лечението трябва да се започва само след потвърждаване на придържането на пациента към съществуващата тройна терапия.

Спиране на лечението

Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето прекратяването на терапията с бизопролол не трябва да става рязко, освен при ясни индикации, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната функция. Започването и прекратяването на лечението с бизопролол изискват редовно проследяване. Дозировката трябва да се намалява постепенно, като се използват отделните компоненти, за предпочитане в рамките на двуседмичен период, като при необходимост едновременно се започне заместителна терапия.

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност

При пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да става с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата, лекувана с плацебо. Калциеви антагонисти, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност.

При пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност (степен IV) лечението трябва да се започва под лекарско наблюдение с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при пациенти с артериална хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се прекъсва: АСЕ-инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

Стеноза на аортната или митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера, каквато се наблюдава при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

AV блок от първа степен

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с AV блок от първа степен.

Ангина на Prinzmetal

Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата бета 1-селективност на бизопролол, не може напълно да се изключи появата на ангинозни пристъпи при пациенти с ангина на Prinzmetal.

Хипертонична криза

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Периферна артериална оклузивна болест

Възможно е засилване на оплакванията, особено в началото на лечението.

Атеросклероза

Съществува риск от хипотония при всички пациенти, но особено внимание се изисква при пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларна недостатъчност, като лечението трябва да се започва с ниска доза.

Бронхоспазм (bronхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища)

Въпреки че кардиоселективните (β_1) бета-блокери може да влияят по-слабо върху белодробната функция в сравнение с неселективните бета-блокери, както при всички бета-блокери, те трябва да се избягват при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, освен ако не са налице убедителни клинични основания за тяхното приложение. При наличие на такива основания Квадриksam може да се прилага с повишено внимание. При пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища лечението с бизопролол трябва да се започва с възможно най-ниската доза и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нови симптоми (напр. задух, нетолерантност към физическо усилие, кашлица). При пациенти с бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да причинят симптоми, трябва едновременно да се прилага бронходилататорна терапия. Понякога при пациенти с астма може да настъпи повишаване на съпротивлението на дихателните пътища, поради което може да се наложи увеличаване на дозата на β_2 -стимулаторите.

Кашлица

При употреба на АСЕ-инхибитори се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира с упоритост и изчезва при прекратяване на лечението. При поява на този симптом следва да се обмисли ятрогенна етиология. Ако предписването на АСЕ-инхибитор все още се предпочита, може да се обмисли продължаване на лечението.

Хирургични операции/анестезия

При пациенти, подложени на обща анестезия, приложението на бета-блокери намалява честотата на аритмии и миокардна исхемия по време на прилагането на анестезия и интубацията, както и в следоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата терапия с бета-блокери да продължи в периоперативния период. Анестезиологът трябва да е информиран за бета-блокадата поради възможни взаимодействия с други лекарствени продукти, водещи до брадиаритмия, потискане на рефлексната тахикардия и намалена рефлексна способност за компенсиране на кръвозагуба. Ако се прецени, че е необходимо преустановяване на лечението с бета-блокери преди операция, това трябва да се извършва постепенно и да приключи около 48 часа преди анестезията.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотония при анестезия, особено когато приложеното анестетично средство има понижавашо кръвното налягане действие. Поради това се препоръчва лечението с АСЕ-инхибитори с продължително действие, какъвто е периндоприл, да се прекрати, когато е възможно, един ден преди операция.

Комбинация с калциеви антагонисти, антиаритмични средства от клас I и централно действащи антихипертензивни средства

Комбинацията на бизопролол с калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, с антиаритмични средства от клас I и с централно действащи антихипертензивни средства по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинацията на литий с периндоприл/индапамид обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Има доказателства, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и влошава бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойна блокада на РААС чрез комбинация от АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойна блокада е абсолютно задължително, то трябва да се извършва само под наблюдение на специалист и да включва често и внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Калий-съхраняващи средства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол

Комбинацията на периндоприл с калий-съхраняващи средства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, рядко се наблюдава неутропения.

Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на периндоприл при пациенти със заболявания на съединителната тъкан, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо предходно нарушение на бъбречната функция. При някои от тези пациенти се развиват сериозни инфекции, които в някои отделни случаи не са се повлиявали от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се прилага при такива пациенти, препоръчително е периодично да се проследява броят на белите кръвни клетки и пациентите да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да стане във всеки момент в хода на лечението. В такива случаи Квадриksam трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходящо проследяване, за да се осигури пълно отзвучаване на симптомите, преди пациентът да бъде изписан (за рязко прекратяване вж. също „Прекратяване на лечението“ по-горе). В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно приложение на адреналинов разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимостта на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, е докладвана по-висока честота на ангиоедем в сравнение с не чернокожи.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ-инхибитори, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем при приемане на АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Комбинацията на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде прекратено, терапията с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток в областта на дихателните пътища или на езика, със или без затруднено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се прояви предпазливост при започване на лечение с рацекадотрил, mTOR-инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациенти, които вече приемат АСЕ инхибитори.

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в редки случаи се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестващ ангиоедем на лицето и нивата на C-1 естеразата са били нормални. Този вид ангиоедем е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, които се оплакват от коремни болки.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Съобщавани са отделни случаи на пациенти, развили продължителни, животозастрашаващи анафилактоидни реакции при лечение с АСЕ инхибитори по време на десенсибилизационна терапия с отрова от хименоптери (пчели, оси). АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с алергия, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при пациенти, подложени на имунотерапия с отрова. Въпреки това тези реакции могат да бъдат предотвратени чрез временно прекратяване на АСЕ инхибитора поне 24 часа преди лечението при пациенти, които се нуждаят едновременно от АСЕ инхибитори и десенсибилизация (за рязко прекратяване вж. също „Прекратяване на лечението“ по-горе).

Както и при други бета-блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактоидните реакции. Лечението с адреналин не винаги води до очаквания терапевтичен ефект.

Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза

В редки случаи, пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза (за рязко прекратяване вж. също „Прекратяване на лечението“ по-горе).

Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа

За анафилактоидни реакции се съобщава при пациенти, подложени на диализа с високодебитни мембрани (напр. AN 69®) и лекувани съвместно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Бъбречна функция

- Ефектът на комбинацията Квадриксам не е изследван при пациенти с бъбречна дисфункция. При пациенти с бъбречно увреждане дозите на Квадриксам трябва да съответстват на дозите на отделните компоненти, прилагани поотделно.
- При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) лечението е противопоказано.
- При пациенти с умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <60 ml/min) лечението с Квадриксам е противопоказано за дози, съдържащи 10 mg/2,5 mg/ 5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg от комбинацията периндоприл/индапамид/ амлодипин/бизопролол (т.е. Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и Квадриксам 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- При някои пациенти с хипертония, без предшестващи видими бъбречни увреждания, при които лабораторните изследвания на бъбречната функция показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде адаптирано (за рязко прекратяване вж. също „Прекратяване на лечението“ по-горе). При тези пациенти обичайното медицинско проследяване включва често проследяване на калий и креатинин – след две седмици лечение и след това на всеки два месеца през периода на терапевтична стабилност. Съобщавана е бъбречна недостатъчност, основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежаща бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия. Лекарственият продукт обикновено не се препоръчва при двустранна стеноза на бъбречната артерия или при единствен функциониращ бъбрек.
- Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаи на сърдечна недостатъчност, водно-електролитен дефицит и др.). При периндоприл е наблюдавана изразена стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, особено при изразени водно-електролитни дефицити (диета с ограничен прием на натрий или продължително

лечение с диуретици), при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, при стеноза на бъбречната артерия, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит. Поради това блокирането на тази система с АСЕ инхибитор може да доведе, особено при първото приложение и през първите две седмици от лечението, до внезапно понижаване на кръвното налягане и/или до повишаване на плазмените нива на креатинин, показващо функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това може да бъде с остро начало, макар и рядко, и с променливо време на появяване.

В такива случаи лечението трябва да се започне с по-ниска доза и да се увеличава постепенно. При пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

- Тиазидните и тиазидоподобните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само леко нарушена (нива на креатинин под приблизително 25 mg/l, т.е. 220 μ mol/l при възрастни). При пациенти в старческа възраст стойностите на плазмения креатинин трябва да се коригират спрямо възрастта, теглото и пола. Хиповолемията, която възниква вторично от загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението, причинява намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на нивата на урея и креатинин в кръвта. Такава преходна функционална бъбречна недостатъчност няма неблагоприятни последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуващо преди това бъбречно увреждане.
- Амлодипин може да се прилага в обичайните дози при пациенти с бъбречна недостатъчност. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане.

Хипотония, обезводняване и недостиг на натрий

- Съществува риск от внезапна хипотония при наличие на предшестващ натриев дефицит (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия). Поради това е необходимо да се извършва систематична проверка за клинични признаци на водно-електролитен дефицит, който може да се появи при междинен епизод на диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва редовна проверка на плазмените електролити. Изразената хипотония може да наложи прилагане на интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на адекватен обем на кръвта и на кръвното налягане лечението може да бъде подновено с по-ниска доза или само с един от отделните компоненти.
- Намаляването на нивата на натрий може първоначално да протече безсимптомно и поради това е необходимо редовно проследяване. Изследванията трябва да бъдат по-чести при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко диуретично лечение може да причини хипонатриемия, която в някои случаи води до сериозни последици. Хипонатриемията с хиповолемия може да са причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са малки.

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония е реваскуларизация. Въпреки това АСЕ инхибиторите могат да бъдат от полза при пациенти с реноваскуларна хипертония, които изчакват корективна хирургична операция или когато такава операция не е възможна.

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и

бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Ако Квадриксам се предписва на пациенти с известна или предполагаема стеноза на бъбречната артерия, лечението трябва да се започне в болнични условия с ниска доза, като се проследяват бъбречната функция и нивата на калий, тъй като някои пациенти са развили функционална бъбречна недостатъчност, която се е повлияла след спиране на лечението.

Нива на калий

- Комбинацията на индапамид с периндоприл, амлодипин и бизопролол не предотвратява появата на хипокалиемия, особено при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт в комбинация с диуретик, трябва да се извършва редовно проследяване на плазмените нива на калий.
- Наблюдавани са повишени нива на серумния калий при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл; АСЕ-инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Въздействието обикновено е незначимо при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хипокалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или такива пациенти, които приемат други лекарствени продукти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, наричан също и триметоприм/сулфаметоксазол), и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин рецепторни блокери. При пациенти с увредена бъбречна функция употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като е необходимо да се проследяват серумният калий и бъбречната функция. Ако едновременната употреба на посочените по-горе средства е била преценена за уместна, те трябва да се използват внимателно при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).
- Изчерпването на калия, водещо до хипокалиемия, е основен риск при тиазидните и тиазидоподобните диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от понижаване на нивата на калий (<3,4 mmol/l) трябва да бъде предотвратяван при някои високорискови групи, като пациенти в старческа възраст и/или такива с недохранване, независимо дали приемат много лекарствени продукти, при пациенти с цироза с отоци и асцит, пациенти с коронарна болест и пациенти със сърдечна недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията увеличава кардиотоксичността на сърдечните гликозиди и риска от аритмии. Пациентите с удължен QT интервал също са изложени на риск, независимо дали удълженият интервал е с вроден или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, действат като фактори, благоприятстващи появата на тежки аритмии, по-специално torsades de pointes, които могат да бъдат фатални. Във всички случаи е необходимо по-често проследяване на нивата на калий. Първото измерване на плазмените нива на калий трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се установят ниски нива на калий, е необходима корекция. Хипокалиемия, установена в комбинация с ниска серумна концентрация на магнезий, може да бъде рефрактерна към лечение, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Нива на калций

Тиазидните и тиазидоподобните диуретици могат да намалят отделянето на калций с урината и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмените нива на калций. Значително повишените нива на калций може да са свързани с недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такива случаи лечението трябва да се прекрати преди изследване на функцията на паращитовидните жлези (вж. точка 4.8).

Магнезий в плазмата

Установено е, че тиазидните и тиазидоподобните диуретици, включително индапамид, увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Чернодробно увреждане

Ефектът на комбинацията Квадриксам не е изследван при пациенти с чернодробна дисфункция. Като се вземе предвид действието на всеки отделен компонент от тази комбинация, Квадриксам е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

В редки случаи АСЕ инхибиторите са свързвани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат подложени на подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

При пациенти с увредена чернодробна функция полуживотът на амлодипин се удължава и стойностите на AUC са по-високи; липсват установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се започва от долната граница на диапазона на дозиране и да се прилага с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Чернодробна енцефалопатия

При увредена чернодробна функция тиазидните и тиазидоподобните диуретици могат, особено при електролитен дисбаланс, да предизвикат чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома.

При поява на това състояние приложението на Квадриксам трябва незабавно да се прекрати (за рязко прекратяване вж. също „Спиране на лечението“ по-горе).

Пикочна киселина

Възможно е при пациенти с хиперурикемия да се повиши склонността към подагрозни кризи.

Феохромоцитом

Бизопролол не трябва да се прилага при пациенти с феохромоцитом, докато не бъде осигурена алфа-рецепторна блокада.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на продукта не се препоръчва.

Пациенти с диабет

При пациенти с инсулинозависим захарен диабет (спонтанна склонност към повишени нива на калий) лечението трябва да се започва под лекарски контрол с намалена начална доза.

Нивата на гликемия трябва да се проследяват стриктно при пациенти с диабет, лекувани преди това с перорални антидиабетни средства или инсулин, особено през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор.

Проследяването на кръвната глюкоза е важно при пациенти с диабет, особено когато нивата на калий са ниски. Бизопролол може да замаскира симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия или палпитации).

Строг режим на гладуване

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, подложени на строг режим на гладуване.

Фоточувствителност

Съобщавани са случаи на фоточувствителни реакции при тиазидните и тиазидоподобните диуретици (вж. точка 4.8). При поява на фоточувствителна реакция по време на лечението се препоръчва лечението да се прекрати (за рязко прекратяване вж. също „Спиране на лечението“ по-горе). Ако се приеме, че е необходимо повторното прилагане на диуретик, препоръчва се откритите части на тялото да се защитават от слънце или изкуствени UVA лъчи.

Псориазис

Пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис трябва да получават бета-блокери (напр. бизопролол) само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Тиреотоксикоза

По време на лечение с бизопролол симптомите на тиреотоксикоза могат да бъдат замаскирани.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Лекарства от групата на сулфонамидите или техни производни могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект в зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или болка в окото и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Основното лечение е възможно най-бързото прекратяване на приема на лекарството. Ако вътреочното налягане остане неконтролирано, може да се наложи своевременно прилагане на медицинско или хирургично лечение. Рискните фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Бременност

Приемът на АСЕ инхибитори не трябва да започва по време на бременност. Освен ако не се реши, че продължаването на приема на АСЕ инхибитори е от голяма значимост, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и при необходимост да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Етнически различия

Както при другите инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл е очевидно по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи, вероятно поради по-високата честота на състояния с ниска ренинова активност сред чернокожите пациенти с хипертония.

Старческа възраст

Преди започване на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калий. Първоначалната доза впоследствие се коригира според отговора на кръвното налягане, особено при случаи на водно-електролитен дефицит, с цел да се избегне внезапната поява на хипотония.

Увеличаването на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика положителен резултат при допинг тестове.

Помощни вещества

Квадриксам съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една капсула, което по същество означава, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните изпитвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) чрез комбинация от АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарствени продукти, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след прием на последната доза периндоприл. Квадриксам не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с расекатотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Квадриксам, може да настъпи хиперкалиемия. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове може да повишат честотата на поява на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, подобно на амилорид. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това комбинацията на Квадриксам с посочените по-горе лекарствени продукти не се препоръчва. Ако съществуват показания за

едновременно употреба, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често наблюдение на серумния калий.

Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Алискирен: При пациенти с диабет или увредена бъбречна функция рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболяемост и смъртност се увеличава.

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

<u>Едновременната употреба не е препоръчителна</u>		
Компоненти	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл / Индапамид	Литий	Съобщава се за обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извършва внимателно наблюдение на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Периндоприл	Алискирен	При пациенти, които не са с диабет или увредена бъбречна функция, рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболяемост и смъртност се увеличава (вж. точка 4.4).
	Едновременно лечение с АСЕ-инхибитори и блокери на рецепторите на ангиотензин	В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане, едновременното лечение с АСЕ инхибитор и блокери на рецепторите на ангиотензин се свързва с висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един-единствен лекарствен продукт, действащ върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойната блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с антагонист на ангиотензин II рецептора) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане (вж. точка 4.4).
	Естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).
	Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид, ...), калий (соли)	Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на периндоприл с горепосочените лекарства не се

		препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за едновременна употреба, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често наблюдение на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вж. „Едновременна употреба, която изисква специално внимание“.
Амлодипин	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни след прием на верапамил и интравенозно приложение на дантролен са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс, свързани с хиперкалиемия. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия, както и при лечението на такава.
	<i>Грейпфрут или сок от грейпфрут</i>	При някои пациенти е възможно повишаване на бионаличността, което води до по-изразено понижаване на кръвното налягане.
Бизопролол	<i>Централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти като клонидин и други (напр. метилдопа, моксонидин, рилменидин)</i>	Едновременната употреба на антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намалена сърдечна честота и сърдечен дебит, вазодилатация). Внезапното прекратяване, особено ако е преди спиране на бета-блокera, може да увеличи риска от повторно повишаване на кръвното налягане.
	<i>Антиаритмични лекарствени продукти от клас I (напр. хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропafenон)</i>	Може да се наблюдава забавяне на предсърдно-камерното провеждане и засилване на отрицателното инотропно действие.
	<i>Антагонисти на калция от типа на верапамил и в по-малка степен от типа на дилтиазем</i>	Отрицателно въздействие върху контрактилитета и предсърдно-камерното провеждане. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до изразена хипотония и предсърдно-камерен блок
<u>Едновременна употреба, която изисква специално внимание</u>		
Компоненти	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл /Индапамид	<i>Баклофен</i>	Повишен антихипертензивен ефект. Наблюдавайте кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертензивния медикамент.
	<i>Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози)</i>	При едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивното въздействие. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния

		калий, особено при пациенти с предшестващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при хората в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се помисли за наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременно лечение, а след това – периодически.
Периндоприл	<i>Калий-несъхраняващи диуретици</i>	При пациентите, приемащи диуретици, и особено при такива с изчерпани обемни и/или солеви резерви, след започване на терапията с АСЕ инхибитор може да настъпи прекомерно намаляване на кръвното налягане. Възможността за настъпване на хипотонични ефекти може да бъде намалена чрез спиране на диуретика, чрез повишаване на обема или солевия прием преди започване на лечението с ниски и прогресивно повишаващи се дози периндоприл. При артериална хипертония, когато предходното лечение с диуретик може да е предизвикало загуба на соли/обем, диуретикът трябва да бъде преустановен преди започване на АСЕ инхибитора, като впоследствие може отново да бъде въведен диуретик, който не е калий-съхраняващ, или АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат в ниска доза с постепенно увеличаване. При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат в много ниска доза, възможно след намаляване на дозата на съпътстващия диуретик, който не е калий-съхраняващ. Във всички случаи бъбречната функция (нивото на креатинина) трябва да се проследява през първите няколко седмици от лечението с АСЕ-инхибитор.
	<i>Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)</i>	При дози на еплеренон и спиронолактон от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози на АСЕ инхибиторите: При лечение на сърдечна недостатъчност от функционален клас II–IV (NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предходно лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици съществува риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията трябва да се установи липсата на хиперкалиемия и бъбречно увреждане. Препоръчва се стриктно проследяване на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението: в началото веднъж седмично, а след това – веднъж месечно.
	<i>Антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемизиращи средства)</i>	Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика засилено понижаване на кръвната глюкоза

		с риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.
Индапамид	<i>Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes, като например, но без да се ограничава до: – антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); – антиаритмични лекарствени продукти от клас III (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилюм, соталол); – някои антипсихотични лекарствени продукти: Фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол) и други антипсихотични лекарствени продукти (напр. пимозид); – други вещества (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халопантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин). Предотвратяване на ниски нива на калий и корекция при необходимост: проследяване на QT интервала.
	<i>Амфотерицин В (интравенозно приложение), глюкокортикоиди и минералокортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи слабители средства</i>	Повишен риск от ниски нива на калий (адитивен ефект). Проследяване на нивата на калия и корекция при необходимост; изисква се особено внимание при лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват нестимулиращи слабители средства.
	<i>Сърдечни гликозиди</i>	Хипокалиемията и/или хипомагнеземията повишават риска от токсичност на сърдечните гликозиди. Препоръчва се проследяване на плазмените нива на калий и магнезий, както и на ЕКГ, като при необходимост лечението трябва да бъде преразгледано.
	<i>Алопуринол</i>	Едновременното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.
Амлодипин	<i>CYP3A4 индуктори</i>	При едновременната употреба с CYP3A4 индуктори е възможно плазмената концентрация на амлодипин да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли корекция на дозата както по време на, така и след едновременното приложение, особено при силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

	<i>CYP3A4 инхибитори</i>	Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (инхибитори на протеазата, азолови противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната проява на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Може да се наложи клинично проследяване и корекция на дозата. Налице е повишен риск от хипотония при пациенти, получаващи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се стриктно наблюдение на пациентите при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.
Бизопролол	<i>Антиаритмични лекарствени продукти от клас III (напр. амиодарон)</i>	Може да се наблюдава по-изразено забавяне на предсърдно-камерното провеждане.
	<i>Парасимпатикомиметични лекарствени продукти</i>	Едновременната употреба може да увеличи предсърдно-камерното провеждане и риска от брадикардия.
	<i>Локални бета-блокери (напр. очни капки за лечение на глаукома)</i>	Едновременната употреба може да усилва системното действие на бизопролол.
	<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Намаляване на сърдечната честота, увеличаване на предсърдно-камерното провеждане.
	<i>Калциеви антагонисти от типа на дихидропиридините като фелодипин и амлодипин</i>	Едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония, а при пациенти със сърдечна недостатъчност съществува и риск от допълнително влошаване на камерната помпена функция.
	<i>Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти</i>	Засилено понижаване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да прикрие симптомите на хипогликемия.
	<i>Анестетични лекарствени продукти</i>	Отслабване на рефлексната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за допълнителна информация относно общата анестезия вж. също точка 4.4).
	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)</i>	НСПВС може да намалят хипотензивния ефект на бизопролол.
	<i>β-симпатомиметични средства (напр. изопреналин, добутамин)</i>	Комбинацията с бизопролол може да намали действието и на двата лекарствени продукта.
	<i>Симпатомиметици, които активират както β-адренорецепторите, така и α-адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин)</i>	Комбинацията с бизопролол може да доведе до проява на вазоконстрикторното действие на тези средства, дължащо се на α-адренорецепторите, което може да повиши кръвното налягане и да обостри интермитентната клаудикация. Такива взаимодействия се считат за по-вероятни при неселективните β-блокери.
	<i>Едновременна употреба с антихипертензивни</i>	Може да повиши риска от хипотония

	<i>средства, както и с други лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини)</i>	
<u>Едновременна употреба, която трябва да се вземе предвид</u>		
Компоненти	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл /Индапамид	<i>Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици</i>	Повишено антихипертензивно действие и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивно действие).
Периндоприл	<i>Антихипертензивни средства и вазодилататори</i>	Едновременна употреба с антихипертензивни средства, вазодилататори (като нитроглицерин, други нитрати или други вазодилататори) може да повиши риска от хипотензивните действия на периндоприл.
	<i>Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, кортикостероиди със системно действие или прокаинамид</i>	Едновременно прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.
	<i>Анестетични лекарствени продукти</i>	АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните действия на някои анестетични лекарствени средства.
	<i>Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)</i>	Предходно лечение с високи дози диуретици може да доведе до намаляване на обема на циркулиращите течности и до риск от хипотония при започване на терапия с периндоприл.
	<i>Симпатомиметици</i>	Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите.
	<i>Злато</i>	Рядко се съобщава за нитритидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат), и съвместно прилагано лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.
Индапамид	<i>Метформин</i>	Лактатна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици, и по-специално с бримкови диуретици. Не използвайте метформин, ако нивата на плазмен креатинин надвишават 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.

	<i>Йодсъдържащи контрастни вещества</i>	При дехидратация, причинена от диуретици, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при приложение на високи дози йодсъдържащи контрастни вещества. Хидратацията трябва да бъде възстановена преди приложение на йодсъдържащото съединение.
	<i>Калций (соли)</i>	Риск от повишени нива на калций поради намалено елиминиране на калций с урината.
	<i>Циклоспорин</i>	Риск от повишени нива на креатинин без промяна в циркулиращите нива на циклоспорин, дори при липса на дефицит на соли и вода.
Амлодипин	<i>Аторвастатин, дигоксин или варфарин</i>	В клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.
	<i>Такролимус</i>	Налице е риск от повишени кръвни нива на такролимус при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква проследяване на кръвните нива на такролимус и коригиране на дозата му, когато е уместно.
	<i>Механистична цел на рапамицин (mTOR) инхибитори</i>	mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременна употреба с mTOR инхибитори амлодипин може да повиши тяхната експозиция.
	<i>Циклоспорин</i>	Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани променливи увеличения на минималните концентрации на циклоспорин (средно 0% – 40%). Следва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, като при необходимост трябва да се направят корекции на дозата на циклоспорин.
	<i>Симвастатин</i>	Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Ограничете дозата на симвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин, до 20 mg дневно.
Бизопролол	<i>Мефлохин</i>	Повишен риск от брадикардия
	Инхибитори на моноаминооксидазата (с изключение на инхибиторите на MAO-B)	Засилен хипотензивен ефект на бета-блокери, но и риск от хипертонична криза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

С оглед на въздействието на отделните компоненти в тази комбинирана лекарствена форма върху бременността, Квадриксам не се препоръчва през първия триместър на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с фиксираната комбинация периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол. Квадриксам е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Квадриксам не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/избягва терапията с Квадриксам, като се отчита ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Бременност

Периндоприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност при експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; не може обаче да се изключи малко повишаване на риска. Освен ако не се реши, че продължаването на приема на ACE инхибитори е от голяма значимост, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и, ако е подходящо, да започне алтернативно лечение.

Експозицията на лечение с ACE инхибитори през втория и третия триместър е известна с това, че предизвиква фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако е настъпила експозиция на ACE инхибитори от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Индапамид

Данните за употребата на индапамид при бременни жени липсват или са ограничени (по-малко от 300 изхода от бременност).

Продължителната експозиция на тиазид през третия триместър на бременността може да намали обема на плазмата на майката, както и маточно-плацентарния кръвоток, което може да доведе до фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа. Освен това са съобщавани редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени след експозиция в периода около термина.

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Бизопролол

Бизопролол има фармакологично действие, което може да причини нежелани въздействия върху бременността и/или върху плода/новороденото. Като цяло блокерите на бета-адренорецепторите намаляват плацентарната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, втρεутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се проявят при плода и новороденото. Ако лечението с блокери на бета-адренорецепторите е необходимо, предпочитани са β_1 -селективните блокери на адренорецепторите.

Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако това не е ясно необходимо. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, маточно-плацентарният кръвоток и растежът на плода трябва да бъдат проследявани. При наличие на неблагоприятно въздействие върху бременността или плода трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде внимателно проследявано. Симптомите на хипогликемия и брадикардия обикновено се очакват през първите 3 дни.

Кърмене

Периндоприл

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и са за предпочитане алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Индапамид

Няма достатъчно информация относно екскретирането на индапамид/метаболитите му в кърмата. Може да възникнат свръхчувствителност към лекарства, производни на сулфонамидите, и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид е тясно свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърмене се свързват с намаляване или дори потискане на лактацията.

Амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът от майчината доза, получаван от кърмачето, е оценен в интерквартилния диапазон между 3 и 7%, с максимум 15%. Въздействието на амлодипин върху кърмачетата е неизвестно.

Бизопролол

Не е известно дали бизопролол/неговите метаболити се екскретират в кърмата. Следователно кърменето не се препоръчва по време на лечение с бизопролол.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват въздействие върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква въздействие върху фертилитета при хора.

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, са съобщени обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни относно потенциалното въздействие на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани реакции върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

Бизопролол

Не са налице клинични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието на Квадриксам върху способността за шофиране и работа с машини.

Бизопролол, периндоприл и индапамид нямат пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да се появят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението, при смяна на медикамента или при едновременна употреба на алкохол.

Амлодипин повлиява в слаба или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат замаяване, главоболие, умора, преумора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

В резултат на това способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при отделно приложение на периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол са: замаяване, главоболие, парестезия, сънливост, дисгеузия, нарушение на зрението, диплопия, тинитус, вертиго, палпитации, брадикардия, зачервяване, влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония (и симптоми, свързани с хипотонията), кашлица, диспнея, стомашно-чревни нарушения (коремна болка, констипация, диария, диспепсия, гадене, повръщане, промяна в навиците на дефекация), пруритус, обрив, макулопапулозен обрив, студени крайници, мускулни спазми, подуване на глезените, астения, едем, умора и хипокалиемия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани при отделно приложение на периндоприл, индапамид, амлодипин или бизопролол (в клинични изпитвания и/или след пускането на продукта на пазара) и са подредени в системно-органни класове и по честота на проявление съгласно MedDRA:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	–	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	–	–	–
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	–	–
	Апластична анемия	–	Много редки	–	–
	Панцитопения	Много редки	–	–	–
	Левкопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки	–
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	–	–	–
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки	–	–
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки	–
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	–	Нечести	Много редки	Редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон	Редки			
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	–	–	–
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*	–	–	–
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести	–	–
	Хипергликемия	–	–	Много редки	–
	Хиперкалциемия	–	Много редки	–	–
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	–	Чести	–	–
	Хипохлориемия		Редки		
	Хипомагниемия		Редки		
Психични нарушения	Безсъние	–	–	Нечести	–
	Промяна в настроението (включително тревожност)	Нечести	–	Нечести	–
	Депресия	Нечести	–	Нечести	Нечести

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
	Нарушения на съня	Нечести	–	–	Нечести
	Кошмарни сънища	–	–	–	Редки
	Халюцинации	–	–	–	Редки
	Състояние на обърканост	Много редки	–	Редки	–
	Замайване	Чести	–	Чести	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести	Редки	Чести	Чести
	Парестезия	Чести	Редки	Нечести	–
	Сънливост	Нечести *	–	Чести	–
	Хипоестезия	–	–	Нечести	–
	Дисгеузия	Чести	–	Нечести	–
	Тремор	–	–	Нечести	–
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота	Нечести	Редки
	Хипертонус	–	–	Много редки	–
	Периферна невропатия	–	–	Много редки	–
	Екстрапирамидни нарушения (екстрапирамиден синдром)	–	–	С неизвестна честота	–
	Мозъчен инсулт, възможно и вторичен, поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	–	–	–
	Възможност за поява на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4)	–	С неизвестна честота	–	–
Нарушения на очите	Нарушение на зрението	Чести	С неизвестна честота	Чести	–
	Остра закритоъгълна глаукома	–	С неизвестна честота	–	–
	Хороидален излив	–	С неизвестна честота	–	–
	Диплопия	–	–	Чести	–
	Миопия	–	С неизвестна честота	–	–
	Замъглено зрение	–	С неизвестна честота	–	–
	Сухота в окото (да се вземе предвид, ако	–	–	–	Редки

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
	пациентът използва леши)				
	Конюнктивит	–	–	–	Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Чести	–	Нечести	–
	Вертиго	Чести	Редки	–	–
	Нарушения на слуха	–	–	–	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*	–	Чести	–
	Тахикардия	Нечести*	–	–	–
	Брадикардия	–	–	–	Много чести
	Влошаване на сърдечната недостатъчност	–	–	–	Чести
	Нарушения на AV проводимостта	–	–	–	Нечести
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	–	–	–
	Аритмия (включително камерна тахикардия и предсърдни фибрилации)	Много редки	Много редки	Нечести	–
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен, поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	–	Много редки	–
	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)	–	С неизвестна честота	–	
Съдови нарушения	Зачервяване	Редки*	–	Чести	Редки
	Хипотония (и симптоми, свързани с хипотонията) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки	Нечести	Чести
	Васкулит	Нечести*	–	Много редки	–
	Феномен на Рейно	С неизвестна честота	–	–	–
	Усещане за студ или изтръпване в крайниците	–	–	–	Чести
	Ортостатична хипотония	–	–	–	Нечести
Респираторни, гръдни и	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	–	Нечести	–

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
медиастинални нарушения	Диспнея	Чести	–	Чести	–
	Бронхоспазъм	Нечести	–	–	Нечести
	Еозинофилна пневмония	Много редки	–	–	–
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	–	Чести	–
	Констипация (запек)	Чести	Редки	Чести	Чести
	Диария	Чести	–	Чести	Чести
	Диспепсия	Чести	–	Чести	–
	Гадене	Чести	Редки	Чести	Чести
	Повръщане	Чести	Нечести	Нечести	Чести
	Суха уста	Нечести	Редки	Нечести	–
	Промяна в навиците на дефекация	–	–	Чести	–
	Хиперплазия на венците	–	–	Много редки	–
	Панкреатит	Много редки	Много редки	Много редки	–
	Гастрит	–	–	Много редки	–
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота	Много редки	Редки
	Жълтеница	–	–	Много редки	–
	Нарушена чернодробна функция	–	Много редки	–	–
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Чести	–	Нечести	Редки
	Обрив	Чести	–	Нечести	Редки
	Макулопапулозен обрив	–	Чести	–	–
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Нечести	–
	Ангиоедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Много редки	Редки
	Алопекция	–	–	Нечести	Много редки
	Пурпура	–	Нечести	Нечести	–
	Промяна в цвета на кожата	–	–	Нечести	–
	Хиперхидроза	Нечести	–	Нечести	–
	Екзантем	–	–	Нечести	–
	Реакции на фоточувствителност	Нечести*	С неизвестна честота (вж. точка 4.4)	Много редки	–

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
	Псориазис, влошаване на псориазис, обрив от псориазисен тип	Редки	–	–	Много редки
	Пемфигонд	Нечести*	–	–	–
	Еритема мултиформе	Много редки	–	Много редки	–
	Синдром на Стивънс-Джонсън	–	Много редки	Много редки	–
	Ексфолиативен дерматит	–	–	Много редки	–
	Токсична епидермална некролиза	–	Много редки	С неизвестна честота	–
	Оток на Квинке	–	–	Много редки	–
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота	Чести	Нечести
	Мускулна слабост	–	С неизвестна честота	–	Нечести
	Рабдомиолиза	–	С неизвестна честота	–	
	Оток на глезените	–	–	Чести	–
	Артралгия	Нечести*	–	Нечести	–
	Миалгия	Нечести*	С неизвестна честота	Нечести	–
	Болки в гърба	–	–	Нечести	–
	Възможно влошаване на предварително съществуващ системен лупус еритематозус	–	С неизвестна честота	–	–
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	–	–	Нечести	–
	Ноктурия	–	–	Нечести	–
	Полакиурия	–	–	Нечести	–
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	–	–	–
	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки	–	–
	Анурия/Олигурия	Редки*			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести	Нечести	Редки
	Гинекомастия	–	–	Нечести	–
	Астения	Чести	–	Чести	Чести
	Умора	–	Редки	Чести	Чести

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота			
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин	Бизопролол
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	—	—	Много чести	—
	Болки в гръдния кош	Нечести*	—	Нечести	—
	Болка	—	—	Нечести	—
	Общо неразположение	Нечести*	—	Нечести	—
	Периферен оток	Нечести*	—	—	—
	Фебрилитет	Нечести*	—	—	—
Изследвания	Повишаване на телесното тегло	—	—	Нечести	—
	Понижаване на телесното тегло	—	—	Нечести	—
	Повишени стойности на урея в кръвта	Нечести*	—	—	—
	Повишени стойности на креатинин в кръвта	Нечести*	—	—	—
	Повишени стойности на билирубин в кръвта	Редки	—	—	—
	Повишени стойности на триглицериди	—	—	—	Редки
	Повишени стойности на чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота	Много редки	Редки
	Намалени стойности на хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	—	—	—
	Електрокардиограма с удължен QT интервал (вж. точки 4.4 и 4.5)	—	С неизвестна честота	—	—
	Повишени стойности на глюкоза в кръвта	—	С неизвестна честота	—	—
	Повишени стойности на пикочна киселина в кръвта	—	С неизвестна честота	—	—
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*	—	—	—

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения.

Описание на избрани нежелани реакции

По време на проучвания от фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализът на плазмения калий установява дозозависими промени при индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: Плазмен калий <3,4 mmol/l се установява при 10% от пациентите, а <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6-седмично лечение. След 12-седмично лечение средното намаление на плазмения калий е 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: Плазмен калий <3,4 mmol/l се установява при 25% от пациентите, а <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6-седмично лечение. След 12-седмично лечение средното намаление на плазмения калий е 0,41 mmol/l.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

националната система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с Квадриксам при хора.

Периндоприл/индапамид

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция при предозиране е хипотония, понякога съпроводена с гадене, повръщане, крампи, световъртеж, сънливост, дезориентация, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Могат да се появят нарушения в нивата на вода и сол в организма (ниски нива на натрий, ниски нива на калий).

Управление

Първите мерки включват бързо отстраняване на приетия продукт/продукти чрез промивка на стомаха и/или прилагане на активен въглен, след което възстановяване на водно-електролитния баланс в специализирано звено, докато той се нормализира.

При настъпване на изразена хипотония, това може да се третира чрез поставяне на пациента в легнало положение с понижен наклон на главата. При необходимост може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на сол или да се използва друг метод за увеличаване на обема на циркулиращата кръв.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, подлежи на диализа (вж. точка 5.2).

Амлодипин

Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия.

Съобщава се за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток е рядко съобщаван като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало (24 до 48 часа след приема) и да изисква дихателна поддръжка. Ранните реанимационни мерки (включително увеличаване на обема на течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат провокиращи фактори.

Управление

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечносъдовата система, включително често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата.

Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да окаже благоприятно въздействие за преодоляване на последиците от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен до 2 часа след прием на 10 mg амлодипин при здрави доброволци е показало намаляване на степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин притежава висок афинитет на свързване с протеините, диализата вероятно няма да е от полза.

Бизопролол

Симптоми

При предозиране (напр. дневна доза от 15 mg вместо 7,5 mg) са съобщавани атриовентрикуларен блок от трета степен, брадикардия и световъртеж. По принцип най-честите симптоми, очаквани при предозиране с бета-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До момента са налице няколко регистрирани случая на предозиране (максимално: 2000 mg) с бизопролол, съобщени при пациенти с хипертония и/или коронарна болест на сърцето, проявяващи брадикардия и/или хипотония; всички пациенти са се възстановили. Налице е широка междуиндивидуална вариабилност в чувствителността към една-единствена висока доза бизопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност вероятно са много чувствителни. Поради това е задължително лечението при тези пациенти да се започва с постепенно повишаване на дозата съгласно схемата, посочена в точка 4.2.

Управление

При предозиране лечението с бизопролол трябва да се прекрати и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Ограничените данни сочат, че бизопролол практически не се отстранява чрез диализа. Въз основа на очакваните фармакологични действия и препоръките за други бета-блокери, трябва да се обмислят следните общи мерки, когато това е клинично обосновано.

Брадикардия

Прилага се атропин интравенозно. Ако отговорът е недостатъчен, може с повишено внимание да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При определени обстоятелства може да се наложи поставяне на трансвенозен пейсмейкър.

Хипотония

Трябва да се приложат интравенозни течности и вазопресори. Интравенозно приложение на глюкагон може да е от полза.

AV (втора или трета степен)

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани с инфузия на изопреналин или чрез поставяне на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

Остро влошаване на сърдечната недостатъчност

Прилагат се интравенозно диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

Бронхоспазм

Прилагат се бронходилататорни средства, като изопреналин, β_2 -симпатикомиметични лекарства и/или аминофилин.

Хипогликемия

Прилага се интравенозно глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, други комбинации
АТС код: C09BX06

Квадриксам е комбинация от четири антихипертензивни компонента с допълващи се механизми за контрол на артериалното налягане при пациенти с хипертония.

Периндоприл аргинин е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; индапамид е хлоросулфамиллов диуретик; амлодипин е инхибитор на трансмембранный поток на калциевите йони от групата на дихидропиридините, а бизопролол е високоселективен блокер на β_1 -адренорецепторите.

Фармакологичните свойства на Квадриксам произтичат от свойствата на всеки от компонентите, взет поотделно.

Механизъм на действие

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество; освен това ензимът разгражда брадикинина, вазодилаторно вещество, до неактивни хептапептиди и стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора.

Това води до:

- намаляване на общото съпротивление на периферните съдове с предпочитано действие върху съдовата система в мускулите и бъбрека, без съпътстваща задръжка на сол и вода или рефлексна тахикардия при хронично лечение;
- намаляване на секрецията на алдостерон;
- увеличаване на плазмената активност на ренина, тъй като алдостеронът вече не упражнява негативна обратна връзка.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниски или нормални концентрации на ренин.

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява натоварването на сърцето:

- чрез намаляване на венозния приток към сърцето: чрез вазодилатация на вените, вероятно вследствие на промени в метаболизма на простагландините;
- чрез намаляване на усилията, което сърцето полага при изтласкване на кръвта: чрез понижаване на общото съпротивление на периферните съдове.

Проучвания, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, са показали:

- намаляване на налягането на пълнене в лявата и дясната камера;
- намаляване на общото съпротивление на периферните съдове;
- увеличаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс;
- увеличаване на кръвоносния поток в областта на мускулите.

Резултатите от тестовите при физическо натоварване също показват подобряване.

Индапамид

Индапамид е производно на сулфонамид с индолов пръстен, фармакологически свързано с тиазидната група диуретици. Индапамид инхибира повторната абсорбция на натрий в кортикалния разреждащ сегмент. Той увеличава екскрецията на натрий и хлориди от урината и в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, като по този начин повишава диурезата и проявява антихипертензивно действие.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на входящия поток на калциевите йони от групата на дихидропиридините (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциеви йони специфично в съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директно релаксиращо действие върху съдовата гладка мускулатура.

Бизопролол

Бизопролол е високоселективен блокатор на β_1 -адренорецепторите, без вътрешно симпатикомиметично действие. Той проявява само нисък афинитет към β_2 -рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете, както и към β_2 -рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Следователно не се очаква бизопролол да влияе върху съпротивлението на дихателните пътища и метаболитните ефекти, медиранни от β_2 -рецепторите. Неговата селективност към β_1 -рецепторите се запазва и извън диапазона за дозиране, използван при лечение. Намаляването на сърдечната честота и силата на съкращение, водещо до понижен сърдечен дебит, се приема като механизъм на действие, стоящ в основата на антихипертензивното действие на бета-блокери. Наблюдаваното понижаване на плазмената активност на ренина също участва в антихипертензивните свойства.

Фармакодинамични ефекти

Периндоприл/индапамид

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта, комбинацията периндоприл/индапамид проявява дозозависимо действие върху понижаването на диастоличното и систоличното артериално налягане както в легнало, така и в изправено положение. В клинични изпитване едновременно

приложение на периндоприл и индапамид показва антихипертензивно действие от синергичен характер в сравнение с всеки от продуктите, прилаган самостоятелно.

Периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Намаляването на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава както в легнало, така и в изправено положение.

Антихипертензивната активност след еднократна доза е максимална между 4-тия и 6-тия час и се поддържа през целия 24-часов период.

Налице е висока степен на остатъчна блокираща активност върху ангиотензин-конвертиращия ензим на 24-ия час, приблизително 80%.

При пациенти, които отговарят на лечението, нормализираното кръвно налягане се постига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

Оттеглянето на лечението не води до „ребаунд“ (рикоширащ) ефект по отношение на хипертонията.

Периндоприл има вазодилататорни свойства и възстановява еластичността на основните артериални стволоче, коригира хистоморфометричните изменения в артериите на съпротивлението и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

При необходимост, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява и риска от хипокалиемия, индуцирана от самостоятелното диуретичното лечение.

Индапамид

Индапамид като монотерапия има антихипертензивно въздействие с продължителност 24 часа. Този ефект се проявява при дози, при които диуретичните му свойства са минимални.

Антихипертензивното му действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайънс и на намаляването на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

При надвишаване на дозата на тиазидни и тиазидоподобни диуретици антихипертензивното въздействие достига плато, докато нежеланите им реакции продължават да нарастват. Ако лечението е неефективно, дозите не трябва да се повишават.

Освен това е установено, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациентите с хипертония индапамид:

- не оказва влияние върху липидния метаболизъм: триглицериди, LDL холестерол и HDL холестерол;
- не оказва влияние върху въглехидратния метаболизъм, дори при пациенти с диабет и с хипертония.

Амлодипин

При пациенти с хипертония еднократната дневна доза амлодипин осигурява клинично значимо намаляване на кръвното налягане и в легнало, и в изправено положение през целия 24-часов

интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна при приложението на амлодипин.

Амлодипин не е свързан с нежелани метаболитни прояви или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Бизопролол

Както и при други β_1 -блокери, бизопролол отслабва действието на адреналина върху сърдечната тъкан, което води до намалена сърдечна честота и сила на съкращение и понижено кръвно налягане. Освен това намаляването на плазменото ниво на ренина може да участва в антихипертензивното действие чрез понижаване на периферното съдово съпротивление.

Клинична ефикасност и безопасност

Периндоприл/индапамид/амлодипин/бизопролол

Проведено е двумесечно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване фаза III с две рамена, чиято основна цел е да демонстрира по-високата ефикасност на Квадриксам за понижаване на амбулаторно измереното систолично артериално налягане (САН) след 2 месеца в сравнение с продължаването на тройната антихипертензивна терапия с периндоприл, индапамид и амлодипин в оптимално поносимата доза при пациенти с неконтролирана хипертония, които са преминали двумесечен въвеждащ период с тази тройна терапия.

Рандомизирани са общо 183 пациенти, които са получили или Квадриксам (10/2,5/5/5 mg или 10/2,5/10/5 mg), или тройна терапия с периндоприл, индапамид и амлодипин (10/2,5/5 mg или 10/2,5/10 mg): 53,0% са мъже, средната възраст е 57,4 години, средният ИТМ е 28,2 kg/m², средното амбулаторно измерено кръвно налягане е 150,3/90,0 mmHg, а сърдечната честота в седнало положение е била средно 77,9 bpm.

След 2 месеца средното понижаване на амбулаторно измереното САН в седнало положение е било -20,7 mmHg в групата с Quadrixam спрямо -11,3 mmHg в групата с тройна терапия, с разлика между лечението от -8,0 mmHg (95% ДИ: от -12,0 до -4,1). (първична крайна точка, $p < 0,0001$).

24-часовото амбулаторно проследяване на артериалното налягане показва понижаване на средното САН за 24 часа от -14,1 mmHg с Quadrixam спрямо -7,0 mmHg с тройната терапия, с разлика между лечението от -7,5 mmHg (95% ДИ: от -11,0 до -4,1) ($p < 0,0001$).

Амбулаторно измереното ДАН в седнало положение показва понижаване от -10,5 mmHg спрямо -5,3 mmHg при тройната терапия, с разлика между лечението от -6,14 mmHg (95% ДИ: от -9,0 до -3,3) ($p < 0,0001$).

Допълнителни анализи на артериалното налягане, измерено в амбулаторни условия, при 24-часово амбулаторно проследяване и в домашни условия, потвърждават основните резултати за ефикасност. По време на проучването не са установени проблеми, свързани с безопасността. Профилът на безопасност на Квадриксам е подобен на този на тройната терапия.

Въздействието на Квадриксам върху заболяемостта и смъртността не е проучено.

Периндоприл/индапамид

PICHEL – многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване, оценява чрез ехокардиография въздействието на комбинацията периндоприл/индапамид върху левокамерната хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапия с еналаприл.

При проучването PICXEL пациенти с хипертония и с ЛКХ (дефинирана като индекс на левокамерната маса (Left Ventricular Mass Index, LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ при мъже и $>100 \text{ g/m}^2$ при жени) са рандомизирани или на периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg или на еналаприл 10 mg веднъж дневно за едногодишен период на лечение. Дозата е адаптирана според контрола на кръвното налягане до периндоприл терт-бутиламин 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от участниците са останали на лечение с периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% на еналаприл 10 mg). В края на лечението LVMI намалява статистически значимо повече в групата, лекувана с периндоприл/индапамид ($-10,1 \text{ g/m}^2$), отколкото в групата, лекувана с еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$), в рандомизираната популация пациенти. Разликата между групите по отношение на промяната в LVMI е $-8,3$ (95% ДИ $(-11,5; -5,0)$, $p<0,0001$).

По-добър резултат по отношение на LVMI е постигнат при по-високите дози периндоприл/индапамид отколкото при разрешените за периндоприл/индапамид 2,5 mg/0,625 mg и периндоприл/индапамид 5 mg/1,25 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислените средни разлики между групите в рандомизираната популация са $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% ДИ $(-7,9; -3,7)$, $p<0,0001$) за систоличното кръвно налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% ДИ $(-3,6; -0,9)$, $p=0,0004$) за диастоличното кръвно налягане, съответно в полза на групата, лекувана с периндоприл/индапамид.

Проучването ADVANCE е многоцентрово, международно, рандомизирано изпитване, проектирано с 2×2 фактори, с цел да определи ползите от намаляване на кръвното налягане чрез фиксираната комбинация периндоприл/индапамид спрямо плацебо в допълнение към провежданото в момента стандартно лечение (двойно-сляпо сравнение), както и на стратегия за интензивен глюкозен контрол на базата на гликлазид MR (с модифицирано освобождаване) (целева стойност за HbA1c 6,5% или по-ниска) спрямо стандартен глюкозен контрол (дизайн PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation – проспективно рандомизирано открито проучване със заслепено оценяване]) върху макросъдови и микросъдови събития при пациенти с диабет тип 2.

Първичната крайна точка е съставена от главни макросъдови (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозъчен инсулт) и микросъдови (новопоявила се или влошаваща се нефропатия и очно заболяване) събития.

В изпитването са включени общо 11 140 пациенти с диабет тип 2 (средни стойности: възраст – 66 години, индекс на телесната маса (BMI) – 28 kg/m^2 , продължителност на диабета – 8 години, HbA1c – 7,5% и систолично/диастолично кръвно налягане (САН/ДАН) – 145/81 mmHg). От тях 83% са били с хипертония, съответно 32% и 10% са били с проявена анамнеза за макро- или микросъдова болест и 27% са имали микроалбуминурия. Едновременно прилаганите терапии са включвали средства за намаляване на кръвното налягане (75%), средства за намаляване на липидите (35%, главно статини 28%), аспирин или други антиагреганти (47%).

След 6-седмичен въвеждащ период с открито лечение с комбинацията периндоприл/индапамид и обичайното лечение за понижаване на глюкозата, пациентите са рандомизирани да получават плацебо ($n=5571$) или комбинация периндоприл/индапамид ($n=5569$).

След средна продължителност на проследяване от 4,3 години лечението с периндоприл/индапамид води до статистически значимо относително намаление на риска с 9% за първичната крайна точка (95% ДИ $[0,83; 1,00]$, $p=0,041$).

Тази полза се дължи на статистически значимото относително намаление на риска с 14% при общата смъртност (95% ДИ [0,75; 0,98], $p=0,025$), с 18% при смъртността от сърдечносъдови причини (95% ДИ [0,68; 0,98], $p=0,027$) и с 21% при събития, свързани с бъбреците (95% ДИ [0,74; 0,86], $p<0,001$) в групата, лекувана с периндоприл/индапамид, в сравнение с групата, лекувана с плацебо.

В целевата подгрупа пациенти с хипертония се наблюдава относително намаление на риска с 9% за комбинираните основни макросъдови и микросъдови събития в групата, лекувана с периндоприл/индапамид, в сравнение с групата, получавапла плацебо (95% ДИ [0,82; 1,00], $p=0,052$).

Също така се наблюдава статистически значимо относително намаление на риска с 16% при общата смъртност (95% ДИ [0,73; 0,97], $p=0,019$), с 20% при смъртността от сърдечносъдови причини (95% ДИ [0,66; 0,97], $p=0,023$) и с 20% при събития, свързани с бъбреците (95% ДИ [0,73; 0,87], $p<0,001$) в групата, лекувана с периндоприл/индапамид, в сравнение с групата, получавапла плацебо.

Ползите от интервенцията за понижаване на кръвното налягане са независими от тези, наблюдавани при стратегията за интензивен глюкозен контрол.

Данни от клиничните изпитвания с двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан като монотерапия и в комбинация с рамиприл, и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) – нефропатия при ветерани с диабет) е изследвана употребата на комбинация от АСЕ-инхибитор и блокер на рецептора за ангиотензин II.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за терминално органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Тези резултати са в сила и за други АСЕ-инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват съвместно АСЕ-инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечносъдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с АСЕ-инхибитор или блокер на рецептора за ангиотензин II при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани изходи. Смърт от сърдечносъдови причини и инсулт са числено по-чести в групата, лекувана с алискирен, отколкото в групата с плацебо, а нежеланите събития и целевите сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотензия и бъбречна дисфункция) са по-често съобщавани в групата, лекувана с алискирен, отколкото в групата с плацебо.

Амлодипин

С цел сравняване с по-нови лекарствени терапии е проведено рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост и смъртност, наречено „Антихипертензивно и понижаващо липидите лечение за профилактика на инфаркт“ (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): амлодипин 2,5–10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10–40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като лечение от първа линия, спрямо схемата с тиазиден диуретик хлорталидон 12,5–25 mg/ден при пациенти с лека до умерена хипертония.

Рандомизирани са общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст над 55 години и са проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето (КБС), включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (повече от 6 месеца преди включването) или документирано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), хипертрофия на лявата камера, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящ пушач (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставна величина от фатална коронарна болест на сърцето и нефатален миокарден инфаркт. Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: Съотношението на риска (Relative Risk, RR) е било 0,98 при 95% ДИ (0,90-1,07) $p=0,65$. Сред вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на комбинирана сърдечносъдова крайна точка) е значително по-висока в групата, лекувана с амлодипин, спрямо групата, получавала хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25–1,52], $p<0,001$). Въпреки това не е налице статистически значима разлика в смъртността по всички причини между терапията, базирана на амлодипин, и терапията, базирана на хлорталидон. Съотношението на риска (RR) е 0,96 при 95% ДИ (0,89-1,02) $p=0,20$.

Педиатрична популация

Не са налице данни за употребата на Квадриксам при деца. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Квадриксам във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Квадриксам

Едновременното приложение на периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол не променя фармакокинетичните им свойства в сравнение с приложението им поотделно.

Периндоприл

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и пикът на концентрацията се достига в рамките на 1 час (периндоприл е прекурсор, а периндоприлат е активният метаболит). Полуживотът на периндоприл от плазмата е равен на 1 час. Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е прекурсор на активното вещество. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига циркулацията под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат, периндоприл образува пет метаболита, които са неактивни. Пикът на плазмената концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира чрез урината, а терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до постигане на стационарно състояние в рамките на 4 дни.

Линейност/нелинейност

Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприлат е намалено.

Бъбречно увреждане

Корекцията на дозата при бъбречна недостатъчност е желателна в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс). Клирънсът на периндоприлат при диализа е 70 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациенти с цироза фармакокинетиката на периндоприл е променена, като чернодробният клирънс на молекулата-майка е намален наполовина. Въпреки това количеството образуван периндоприлат не намалява, поради което не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индапамид

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Пикът на плазмената концентрация при хора се достига приблизително един час след пероралното приложение на продукта.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79%.

Метаболизъм и елиминиране

Полуживотът на елиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). При повтарящо се приложение не се наблюдава натрупване.

Елиминирането е главно чрез урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречна недостатъчност остава непроменена.

Амлодипин

Абсорбция и бионаличност

Амлодипин се абсорбира добре след перорално приложение на дозите за лечение, като пикът на концентрацията в кръвта настъпва между 6 и 12 часа след приема на дозата. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Метаболизъм

Амлодипин се метаболизира във висока степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Елиминиране

Терминалният полуживот на елиминиране от плазмата е около 35–50 часа, което позволява приложението да бъде веднъж дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Времето за достигане на пика на плазмените концентрации на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и при по-млади лица.

Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и полуживота на елиминиране при пациенти в старческа възраст.

Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и полуживотът на елиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били съобразно очакваното за проучваната възрастова група.

Чернодробно увреждане

Съществуват силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, в резултат на което полуживотът се удължава и AUC се повишава с около 40–60%.

Бизопролол

Абсорбция

След перорално приложение бизопролол се абсорбира и има биологична наличност от около 90%.

Разпределение

Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%.

Биотрансформация и елиминиране

Бизопролол се елиминира от организма чрез два пътя. 50% се метаболизира от черния дроб до неактивни метаболити, които след това се екскретират чрез бъбреците. Останалите 50% се екскретират от бъбреците в непроменена форма. Общият клирънс е приблизително 15 l/h. Полуживотът в плазмата от 10–12 часа осигурява въздействие в продължение на 24 часа при приложение веднъж дневно.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на бизопролол е линейна и не зависи от възрастта.

Специални популации

Бъбречно/чернодробно увреждане

Тъй като лекарството се елиминира както през бъбреците, така и през черния дроб в еднаква степен, при пациенти с чернодробно увреждане или бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата. Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и с увреждане на черния дроб или бъбреците не е изследвана. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (степен III по NYHA) плазмените нива на бизопролол са по-високи и полуживотът е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в стабилно състояние е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

В проучванията за хронична перорална токсичност (при плъхове и маймуни) целевият орган е бъбрекът, като увреждането е обратимо.

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* проучвания. Не е наблюдавана карциногенност при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Въпреки това е установено, че ACE-инхибиторите като група могат да причинят нежелани реакции в късното развитие на плода, водещи до смърт на плода и вродени увреждания при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишена перинатална и постнатална смъртност.

Индапамид

Най-високите дози, прилагани перорално на различни животински видове (40 до 8000 пъти дозата за лечение), водят до обостряне на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне по време на проучванията за остра токсичност при индапамид, прилаган интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, а именно брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид дава отрицателни резултати на тестовете за мутагенни и карциногенни свойства. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксични или тератогенни изменения при плъхове, мишки и зайци.

Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Периндоприл/индапамид

Комбинацията периндоприл/индапамид има леко по-висока токсичност от сумарната токсичност на отделните ѝ компоненти. При плъховете не се наблюдава засилване на бъбречната токсичност. Въпреки това комбинацията предизвиква гастроинтестинална токсичност при кучета, а токсичните въздействия върху майката при плъхове изглежда се увеличават (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това тези нежелани реакции се наблюдават при дози, съответстващи на много висока степен на безопасност в сравнение с използваните дози за лечение.

Предклиничните проучвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид, не показват генотоксичен, канцерогенен или тератогенен потенциал.

Амлодипин

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и мишки показват забавена дата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на новородените при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максимално препоръчаната доза за хора, изчислени на база mg/kg.

Не е установено въздействие върху фертилитета при плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* над максимално препоръчаната доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са били лекувани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни в доза, изчислена на база mg/kg като съпоставима с дозата за хора, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на сперматозоидите и на броя на зрелите сперматиди и сертолиевите клетки.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени въздействия нито на генно, нито на хромозомно ниво.

Плъхове и мишки, третиран с амлодипин чрез храната в продължение на две години при концентрации, изчислени да осигуряват дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за карциногенност. Най-високата доза (за мишки – сходна на максимално препоръчаната клинична доза от 10 mg, и за плъхове – двойно* по-висока, изчислена на база mg/m²) е била близка до максимално поносимата доза за мишки, но не и за плъхове.

* Изчислена за пациенти с телесно тегло 50 kg

Бизопролол

Предклиничните данни не разкриват особен риск за хората въз основа на стандартни проучвания на фармакологичната безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност или карциногенност.

Подобно на други бета-блокери, бизопролол предизвиква токсичност при майката (намален прием на храна и намалено телесно тегло) и ембрио/фетална токсичност (повишена честота на резорбции, намалено тегло на новородените, забавено физическо развитие) при високи дози, но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Талк (E553b)

Таблетка(и) периндоприл аргинин/индапамид

Сърцевина на таблетката:

- Калциев карбонат (E170)
- Прежелатинизирано царевично нишесте
- Микрокристална целулоза (E460)
- Кроскармелоза натрий (E468)
- Магнезиев стеарат (E470b)
- Силициев диоксид, колоиден, безводен

Филмиращо покритие на таблетките:

- Глицерол (E422)
- Хипромелоза (E464)
- Макрогол 6000
- Магнезиев стеарат (E470b)
- Титанов диоксид (E171)

Обвити гранули с незабавно освобождаване с бизопрололов фумарат, и обвити гранули с незабавно освобождаване с амлодипинов безилат

- Микрокристална целулоза (E460)
- Хипромелоза (E464)

Обвивка на капсулата

- Желатин (E441)
- Титанов диоксид (E171)
- Брилянтно синьо FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Съдържание на мастилото

- Шеллак (E904)
- Пропиленгликол (E1520)
- Разтвор на амоняк (E527)
- Черен железен оксид (E172)
- Калиев хидроксид (E525).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.
Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 твърди капсули в полипропиленова туба, затворена с полиетиленова запушалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Регистрационен №: 20260180

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Дата на първо разрешаване: 11.06.2026 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 06/2026 г.

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квадриксам® 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg твърди капсули
периндоприл аргинин/индапамид/амлодипин/бизопрололов фумарат

Quadrixam® 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg hard capsules
perindopril arginine/indapamide/amlodipine/bisoprolol fumarate

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg периндоприл аргинин, еквивалентен на 6,79 mg периндоприл, 2,5 mg индапамид, 6,94 mg амлодипинов безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин, и 5 mg бизопрололов фумарат, еквивалентен на 4,24 mg бизопролол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина. Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20260180

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Квадриксам 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квадриксам® 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg твърди капсули
периндоприл аргинин/индапамид/амлодипин/бизопрололов фумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg периндоприл аргинин, еквивалентен на 6,79 mg периндоприл, 2,5 mg индапамид, 6,94 mg амлодипинов безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин, и 5 mg бизопрололов фумарат, еквивалентен на 4,24 mg бизопролол

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина. Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20260180

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Съкращения на дните от седмицата

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Квадриксам® 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg твърди капсули

Quadraxam® 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg hard capsules

периндоприл аргинин/индапамид/амлодипин/бизопрололов фумарат

perindopril arginine/indapamide/amlodipine/bisoprolol fumarate

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Квадриксам и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Квадриксам
3. Как да приемате Квадриксам
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Квадриксам
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Квадриксам и за какво се използва

Квадриксам е комбинация от четири активни вещества – периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол – в една капсула. Това е антихипертензивен лекарствен продукт, който се използва за лечение на високо кръвно налягане (хипертония).

Квадриксам се използва за лечение на възрастни пациенти:

- които вече приемат периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол като отделни таблетки. Вместо да приемате периндоприл, индапамид, амлодипин и бизопролол като отделни таблетки, ще приемате една капсула Квадриксам, която съдържа четирите активни вещества в същите количества.
- при които артериалното налягане не е добре контролирано с периндоприл 10 mg, индапамид 2,5 mg и амлодипин в максимално поносимата доза (5 mg или 10 mg).

Всяко от активните вещества понижава кръвното налягане и те действат заедно, за да го контролират:

- Периндоприл принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори). Той действа като разширява кръвоносните съдове, което улеснява сърцето да изпомпва кръвта през тях.
- Индапамид е диуретик (който принадлежи към група лекарства, наречени сулфонамидни деривати). Диуретиците увеличават количеството урина, което се отделя от бъбреците. Въпреки това индапамид се различава от други диуретици, тъй като предизвиква само леко увеличаване на количеството произведена урина.
- Амлодипин е калциев антагонист (който принадлежи към група лекарства, наречени дихидропиридины). Той действа, като отпуска кръвоносните съдове, така че кръвта преминава по-лесно през тях.
- Бизопролол принадлежи към група лекарства, наречени бета-блокери. Бета-блокерите забавят сърдечната честота и помагат на сърцето да изпомпва кръвта по-ефективно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Квадриксам

Не приемайте Квадриксам

- ако сте алергични към периндоприл или други АСЕ инхибитори, индапамид или други сулфонамиди, амлодипин или други дихидропиридинови, бизопролол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако страдате от остра сърдечна недостатъчност;
- ако страдате от влошаване на сърдечната недостатъчност, което изисква лечение в болница;
- ако се предполага, че имате нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност (силно задържане на течности, затруднено дишане) или нестабилна сърдечна недостатъчност (след инфаркт);
- ако имате определени сърдечни заболявания, които причиняват много бавен или неравномерен сърдечен ритъм и не е поставен пейсмекър;
- ако имате ниска сърдечна честота (под 60 удара/мин преди започване на лечението);
- ако имате много ниско кръвно налягане (хипотония);
- ако сте претърпели кардиогенен шок (тежко сърдечно състояние, причинено от много ниско кръвно налягане);
- ако имате тежко стеснение на аортната клапа (аортна стеноза);
- ако имате тежка астма;
- ако имате тежки нарушения на кръвообращението в крайниците (като феномен на Рейно), които могат да причинят изтръпване, бледост или посиняване на пръстите на ръцете и краката;
- ако имате нелекувана феохромоцитомата, което представлява рядък тумор на надбъбречната жлеза;
- ако страдате от метаболитна ацидоза – състояние, при което кръвта е с повишена киселинност;
- ако сте на диализа или друг вид филтрация на кръвта. Приложението на Квадриксам може да не е подходящо в зависимост от използваната апаратура;
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване и/или стеноза на бъбречната артерия (състояние, при което кръвоснабдяването на бъбреците е намалено);
- ако имате умерено бъбречно увреждане (отнася се за следните дози на Квадриксам: 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg);
- ако имате ниски нива на калий в кръвта;
- ако сте имали симптоми като хрипове, подуване на лицето или езика, включително оток на Квинке, силен сърбеж или тежки кожни обриви при предходно лечение с АСЕ инхибитор, или ако вие или член на семейството ви сте имали такива симптоми при други обстоятелства (състояние, наречено наследствен ангиоедем);
- ако сте бременна след 3-тия месец (също е по-добре да се избягва приемът на Квадриксам в ранна бременност – вж. раздел „Бременност“);
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване или от състояние, наречено чернодробна енцефалопатия (заболяване на мозъка, причинено от чернодробно увреждане);
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен;
- ако сте приемали или в момента приемате сакубитрил/валсартан, лекарство за сърдечна недостатъчност, тъй като рискът от ангиоедем (бързо подуване под кожата в области като гърлото) е повишен (вж. „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Други лекарства и Квадриксам“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Квадриксам, ако:

- имате аортна и митрална стеноза (стеснение на основния кръвоносен съд, който излиза от сърцето) или хипертрофична кардиомиопатия (заболяване на сърдечния мускул) или стеноза на бъбречната артерия (стеснение на артерията, която снабдява бъбрека с кръв);
- имате блок на сърцето от първа степен (състояние, при което нервните сигнали към сърцето са нарушени, което може понякога да доведе до пропускане на сърдечен удар или до неправилен ритъм);

- имате определени сърдечни заболявания, като нарушения в сърдечния ритъм или силна болка в гърдите в покой (ангина на Принцметал);
- имате сърдечна недостатъчност;
- имате много високо кръвно налягане (хипертонична криза),
- имате леки/умерени нарушения на кръвообращението в крайниците;
- страдате от атеросклероза (втвърдяване на артериите), особено ако имате исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова недостатъчност (ниско кръвно налягане в мозъка);
- страдате от по-лека форма на астма или хронично белодробно заболяване;
- страдате от заболяване на съединителната тъкан (кожно заболяване), като системен лупус еритематозус или склеродермия;
- страдате от бъбречно заболяване или провеждате диализа с високопропускливи мембрани;
- страдате от тумор на надбъбречната жлеза (феохромоцитом);
- страдате от необичайно повишени нива на хормона алдостерон в кръвта (първичен алдостеронизъм);
- е необходимо да Ви бъде направено изследване за проверка на функцията на парашитовидната жлеза (жлези, които отделят хормона, контролиращ нивата на калций в кръвта);
- имате проблеми с черния дроб;
- страдате от подагра;
- страдате от диабет, тъй като бизопролол може да замаскира симптомите на ниска кръвна захар (напр. ускорен пулс, неправилен сърдечен ритъм);
- спазвате строг режим на гладуване или диета;
- спазвате диета с ограничен прием на сол или използвате заместители на солта, които съдържат калий;
- сте имали реакции на фоточувствителност;
- имате анамнеза за лющещ се кожен обрив (псориазис);
- страдате от заболявания на щитовидната жлеза;
- страдате от мускулни нарушения, включително болка, чувствителност, слабост или крампи на мускулите;
- имате повишена киселинност на кръвта, което може да доведе до учестяване на дишането;
- приемате литий или калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен), тъй като употребата им заедно с Квадриксам трябва да се избягва (вж. „Други лекарства и Квадриксам“);
- сте в старческа възраст и е необходимо дозата Ви да бъде увеличена;
- сте с чернокож произход, може да е налице повишен риск от ангиоедем и това лекарство може да е по-малко ефективно за понижаване на кръвното налягане;
- имате подуване на лицето, устните, устната кухина, езика или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем), което може да се появи по всяко време по време на лечението. Прекратете незабавно лечението и се свържете с Вашия лекар;
- приемате някое от следните лекарства, тъй като рискът от ангиоедем е повишен:
 - рацекадотрил (използва се за лечение на диария);
 - сиролимус, еверолимус, темсиролимус и други лекарства от класа на т.нар. mTOR инхибитори (използват се, за да се избегне отхвърляне на трансплантирани органи и при онкологични заболявания);
 - сакубитрил (предлага се като комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози с валсартан), използван за лечение на хронична сърдечна недостатъчност;
 - линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин и други лекарства от класа на глиптините (използват се за лечение на диабет).
- приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - „ангиотензин II рецепторни блокери“ (ARB) (известни още като сартани – например валсартан, телмисартан, ирбесартан), особено ако страдате от проблеми с бъбреците, свързани с диабет;
 - алискирен.

Вашият лекар може да проследява бъбречната функция, кръвното налягане и да назначава изследвания на кръвта за проверка на ниски нива на натрий или калий, или на високо ниво на

калций, на регулярни интервали. Вижте също информацията под заглавието „Не приемайте Квадриксам“.

Когато приемате Квадриксам, трябва също да информирате Вашия лекар или медицинския персонал:

- ако предстои да бъдете подложени на анестезия и/или операция;
- ако наскоро сте страдали от диария или повръщане, или сте обезводнени;
- ако предстои да бъдете подложени на диализа или LDL афереза (отстраняване на холестерола от кръвта с помощта на апарат);
- ако предстои да провеждате десенсибилизиращо лечение за намаляване на въздействието на алергия към ужилване от пчела или оса;
- ако предстои да Ви бъде извършено медицинско изследване, което изисква инжектиране на йодсъдържащо контрастно вещество (вещество, което прави органи като бъбреците или стомаха видими на рентгенография);
- ако страдате от намалено зрение или болка в очите. Това може да са симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или на повишено очно налягане и могат да се появят в рамките на часове до седмици след приема на Квадриксам. Това може да доведе до трайна загуба на зрението при липса на лечение. Ако в миналото сте имали алергия към пеницилин или сулфонамиди, рискът от развитие на това е по-висок.

Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че Квадриксам съдържа активното вещество (индапамид), което може да даде положителен резултат при допинг тест.

Деца и юноши

Квадриксам не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Квадриксам

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Квадриксам заедно с алискирен (използван за лечение на високо кръвно налягане), ако имате диабет или проблеми с бъбреците.

Избягвайте едновременната употреба на Квадриксам с:

- литий (използван за лечение на някои психични нарушения като мания, маниакално-депресивно разстройство и рецидивираща депресия);
- калий-съхраняващи лекарства (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид); калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или други лекарства, които могат да повишат нивото на калий в организма (като хепарин – лекарство, използвано за разреждане на кръвта с цел предотвратяване на съсиреци; триметоприм и ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол, използвани при инфекции, причинени от бактерии);
- дантролен (инфузия), който също се използва за лечение на злокачествена хипертермия по време на анестезия (симптоми като много висока температура и скованост на мускулите);
- естрамустин (използван при лечение на рак),
- лекарства, които най-често се използват за лечение на диария (рацекадотрил) или за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи (сиролимус, еверолимус, темсиролимус и други лекарства от класа на т.нар. mTOR инхибитори). Вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“;
- сакубитрил/валсартан (използван за лечение на хронична сърдечна недостатъчност). Вижте разделите „Не приемайте Квадриксам“ и „Предупреждения и предпазни мерки“;
- някои лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, стенокардия или неритмичен сърдечен ритъм (калциеви антагонисти като верапамил и дилтиазем);
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни блокери и т.нар. централно действащи антихипертензивни средства като клонидин и други (метилдопа, моксонидин,

- рилменидин). Въпреки това не спирайте приема на тези лекарства, без първо да се консултирате с Вашия лекар;
- други лекарства, използвани за лечение на неравномерен или нарушен сърдечен ритъм (антиаритмични средства от клас I: хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропafenон).

Лечението с Квадриксам може да бъде повлияно от други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки. Непременно информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да е необходимо вземането на специални предпазни мерки:

- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, алискирен (вижте също информацията в раздели „Не приемайте Квадриксам“ и „Предупреждения и предпазни мерки“), или диуретици (лекарства, които увеличават количеството на произвежданата от бъбреците урина), калциеви антагонисти от типа на дихидропиридините като нифедипин и фелодипин;
- калий-съхраняващи лекарства, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност: еплеренон и спиронолактон в дози между 12,5 mg и 50 mg дневно;
- някои лекарства, използвани за лечение на сърдечни аритмии (неравномерен или нарушен сърдечен ритъм): антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол, дигиталис), както и други вещества:
 - метадон (използван за лечение на опиоидна зависимост),
 - прокаинамид (за лечение на неравномерен сърдечен ритъм),
 - бепридил (използван за лечение на стенокардия),
 - цизаприд, дифеманил (използвани за лечение на стомашни и храносмилателни проблеми);
- лекарства, които се използват за лечение на остри сърдечни състояния или астма (симпатикомиметици като изопреналин, норадреналин, адреналин, добутамин или ефедрин);
- дигоксин или други сърдечни гликозиди (за лечение на сърдечни състояния);
- нитроглицерин и други нитрати, или други вазодилатори, които могат допълнително да понижат кръвното налягане;
- мефлохин (използван за предотвратяване или лечение на малария);
- анестетични средства (например по време на операция);
- йодсъдържащо контрастно вещество;
- антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции (напр. рифампицин, еритромицин, кларитромицин, спарфлоксацин, моксифлоксацин);
- противогъбични лекарства (итраконазол, кетоконазол и инжекционно приложение на амфотерицин B);
- алопуринол (за лечение на подагра);
- антихистамини, използвани за лечение на алергични реакции като сенна хрема (напр. мизоластин, терфенадин или астемизол);
- кортикостероиди, използвани за лечение на различни състояния, включително тежка астма и ревматоиден артрит, и нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ибупрофен или диклофенак), използвани за лечение на артрит, болка или възпаление, или високи дози салицилати (напр. ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства, използвани за облекчаване на болка и понижаване на температура, както и за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци));
- имunosупресори (лекарства, използвани за контролиране на имунния отговор на организма) за лечение на автоимунни заболявания или след трансплантация (напр. циклоспорин, такролимус);
- тетракозактид (за лечение на болест на Крон);
- златни соли, особено при интравенозно приложение (използвани за лечение на симптомите на ревматоиден артрит);
- халофантрин (използван за лечение на определени видове малария);
- баклофен, използван за лечение на мускулна скованост при заболявания като множествена склероза;
- лекарства за лечение на диабет, като инсулин или метформин и глиптини;

- калций, включително калциеви добавки;
- лаксативи със стимулиращо действие (напр. сена);
- лекарства за лечение на рак;
- винкамин (използван за лечение на симптоматични когнитивни нарушения при възрастни хора, включително загуба на паметта);
- някои лекарства, използвани за лечение например на болест на Алцхаймер или глаукома (парасимпатикомиметици като такрин или карбахол);
- лекарства, използвани за лечение на депресия: трициклически антидепресанти, антидепресанти от типа на имипрамин, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) (с изключение на MAO-B инхибиторите);
- лекарства, използвани за лечение на психични разстройства като тревожност, шизофрения (напр. антипсихотици, невролептици като фенотиазини, амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд, халоперидол, дроперидол);
- някои лекарства, използвани за лечение на епилепсия (барбитурати като фенобарбитал);
- пентамидин (използван за лечение на пневмония);
- ритонавир, индинавир, нелфинавир (т.нар. инхибитори на протеазата, използвани за лечение на ХИВ);
- *Hypericum perforatum* (жълт кантарион);
- бета-блокери за локално приложение (като очни капки с тимолол за лечение на глаукома);
- симвастатин;
- моксисилит, който се използва за лечение на циркулаторни нарушения като феномен на Рейно.

Квадриксам с храна и напитки

Хората, които приемат Квадриксам, не трябва да консумират сок от грейпфрут и грейпфрути. Това се налага, защото грейпфрутът и сокът от грейпфрут може да доведат до повишаване на кръвните нива на активната съставка амлодипин, а това от своя страна може да причини непредсказуемо увеличение на ефекта на понижаване на кръвното налягане от Квадриксам.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Вашият лекар обикновено ще Ви посъветва да спрете приема на Квадриксам, преди да забременеете, или веднага щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Квадриксам. Квадриксам не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да започнете да кърмите. Квадриксам не се препоръчва за майки, които кърмят, и ако желаете да кърмите, Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Квадриксам може да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини. Ако това лекарство предизвика гадене, замаяване, умора или главоболие, не шофирайте и не работете с машини и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Квадриксам съдържа натрий

Квадриксам съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една капсула, което по същество означава, че не съдържа натрий.

3. Как да приемате Квадриксам

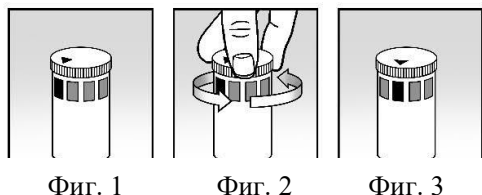
Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас. Препоръчителната доза обикновено е една капсула дневно. Поглъщайте капсулата с чаша вода, за предпочитане сутрин преди хранене.

Дозировка при пациенти с нарушение на чернодробната и/или бъбречната функция

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната или бъбречната функция. Пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30–60 ml/min) не трябва да приемат това лекарство в дози от 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg. Пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min) не трябва да приемат това лекарство.

Този контейнер има седмичен календар, разположен върху опаковката точно под оребрената капачка. След като приемете капсулата за деня (фиг. 1), завъртете капачката (фиг. 2) и нагласете стрелката да сочи към следващия ден от седмицата (фиг. 3), за да напомня, че дозата за деня вече е приета.



Ако сте приели повече от необходимата доза Квадриксам

Ако приемете повече капсули от предписаното, незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Приемът на твърде много капсули може да доведе до понижаване на кръвното налягане или дори до опасно ниски стойности, понякога придружени от гадене, повръщане, крампи, замаяване, сънливост, дезориентация, олигурия (отделяне на по-малко урина от нормалното), анурия (липса на образуване или отделяне на урина). Възможно е да почувствате световъртеж, прималяване или слабост. Възможно е да получите силен задух, треперене (поради понижена кръвна захар) и забавен сърдечен ритъм. При силно понижение на кръвното налягане може да се развие шоково състояние. Кожата Ви може да стане студена и влажна, и е възможно да загубите съзнание. В белите Ви дробове може да се натрупа излишна течност (белодробен оток), което да причини задух, който може да се прояви до 24–48 часа след приема.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако приемете твърде много капсули Квадриксам.

Ако сте пропуснали да приемете Квадриксам

Важно е да приемате лекарството всеки ден, тъй като редовното лечение е по-ефективно. Въпреки това, ако пропуснете да приемете една доза Квадриксам, вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Квадриксам

Тъй като лечението на високо кръвно налягане обикновено продължава цял живот, трябва да се консултирате с Вашия лекар, преди да спрете този лекарствен продукт.

Не спирайте внезапно приема на Квадриксам и не променяйте дозата без консултация с Вашия лекар, тъй като това може да доведе до силно повишаване на кръвното налягане и сериозно влошаване на сърдечното Ви заболяване.

Когато се обмисля прекратяване на лечението, се препоръчва постепенно намаляване на дозата с отделните компоненти, тъй като внезапното спиране на бизопролол може да доведе до завръщане или засилване на симптомите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на лекарствения продукт и незабавно потърсете лекарска помощ, ако получите някои от следните нежелани реакции:

- забавяне на сърдечната честота (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души);
- влошаване на сърдечната недостатъчност, водещо до повишен задух и/или задръжка на течности (чести, може да засегнат до 1 на 10 души);
- силно замайване или припадане (чести, може да засегнат до 1 на 10 души);
- неравномерен сърдечен ритъм (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души);
- внезапна поява на хрипове, болка в гърдите, задух или затруднено дишане (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души);
- подуване на клепачите, лицето или устните (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души);
- подуване на устата, езика и гърлото, което причинява силно затруднено дишане (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души);
- тежки кожни реакции, включително силен кожен обрив, уртикария, зачервяване на кожата по цялото тяло, силен сърбеж, образуване на мехури, лющене и подуване на кожата, възпаление на лигавиците (синдром на Стивънс–Джонсън, токсична епидермална некролиза) или други алергични реакции (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души);
- инфаркт (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души), животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка);
- възпаление на панкреаса, което може да причини силни коремни болки и болки в гърба, придружени от тежко общо неразположение (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души);
- мускулна слабост, крампи, чувствителност или болка в мускулите и особено ако едновременно с това се чувствате зле или имате повишена температура – това може да се дължи на необичайно разграждане на мускулната тъкан (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка).

От най-честите към по-редките, нежеланите реакции могат да включват:

- *Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):*
Отоци (задръжка на течности).
- *Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):*
Главоболие, замайване, palpitations (усещане на ударите на сърцето), зачервяване, вертиго, мравучкане, нарушение на зрението, раздвоено виждане, шум в ушите (усещане за шум в ушите), усещане за студ или изтръпване в ръцете или краката, замайване поради ниско кръвно налягане, кашлица, задух, стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, коремна болка, нарушения във вкуса, диспепсия или затруднено храносмилане, диария, запек, промяна в навиците на дефекация), алергични реакции (като кожни обриви, сърбеж),

мускулни спазми, чувство на умора, слабост, сънливост, подуване на глезените, ниски стойности на калий в кръвта.

- *Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):*
Колебания в настроението, тревожност, депресия, нарушения на съня, треперене, уртикария, припадък, загуба на усещане за болка, нередовен и/или ускорен сърдечен ритъм, ринит (запушен или течащ нос), косопад, пурпура (червени точки по кожата), промяна на цвета на кожата, сърбеж, изпотяване, болка в гърдите, болка в ставите или мускулите, болка в гърба, болка, общо неразположение (прилошаване), мускулна слабост, мускулни крампи, проблеми с бъбреците, нарушения при уриниране, повишена нужда от уриниране през нощта, увеличаване на честотата на уриниране, импотентност (невъзможност за постигане или задържане на ерекция), треска или висока температура, дискомфорт или уголемяване на гърдите при мъже, повишаване или намаляване на телното, повишаване на някои бели кръвни клетки, високи нива на калий в кръвта, хипогликемия (много ниски нива на кръвната захар), ниски нива на натрий в кръвта, което може да доведе до дехидратация и ниско кръвно налягане, неравномерен сърдечен ритъм, васкулит (възпаление на кръвоносните съдове), замайване при изправяне, реакция на фоточувствителност (промяна на външния вид на кожата) след излагане на слънце или изкуствена UVA, мехурчета по кожата, подуване на ръцете или краката, повишени нива на креатинин и урея в кръвта, падане, сухота в устата, затруднено дишане при пациенти с астма или хронични белодробни заболявания.
- *Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):*
Объркване, промени в лабораторните показатели: повишени нива на чернодробни ензими, високи нива на серумен билирубин, повишени или понижени нива на мазнини в кръвта, поява или влошаване на люспест кожен обрив (псориазис), обрив от псориазисен тип, кошмарни сънища, халюцинации, алергичен ринит, намалено отделяне на слъзи (сухота в очите), проблеми със слуха, възпаление на черния дроб, което може да причини пожълтяване на кожата или на бялата част на очите. Остра бъбречна недостатъчност с намалено или липсващо количество урина, ниски нива на хлор в кръвта, ниски нива на магнезий в кръвта.
Тъмен цвят на урината, гадене или повръщане, мускулни крампи, объркване и припадъци. Това може да са симптоми на състояние, наречено синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ).
- *Много редки (може да засегне до 1 на 10 000 души):*
Намален брой на белите кръвни клетки, намален брой на тромбоцитите (което води до лесно появяване на синини и кървене от носа), анемия (намален брой на червените кръвни клетки), стенокардия (болки в гърдите, челюстта и гърба, предизвикани от физическо усилие и дължащи се на нарушения на кръвоснабдяването на сърцето), еозинофилна пневмония (рядък тип пневмония), подуване на венците, тежки кожни реакции, включително силен обрив по кожата, зачервяване на кожата по цялото тяло, силен сърбеж, образуване на мехури, лющене и подуване на кожата, мултиформен еритем (кожен обрив, който често започва с червени сърбящи петна по лицето, ръцете или краката), кървене, болезнени или уголемени венци, нарушена функция на черния дроб, пожълтяване на кожата (жълтеница), подуване на корема (гастрит), нарушение на нервите, което може да предизвика слабост, мравучкане или изтръпване, повишено мускулно напрежение, хипергликемия (много висока кръвна захар), повишено ниво на калций в кръвта, инсулт, възможно вторичен поради прекомерна хипотония, раздразнение и зачервяване на окото (конюнктивит).
- *С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):*
Чернодробна енцефалопатия (заболяване на мозъка, причинено от чернодробно заболяване), аномалии в ЕКГ; при системен лупус еритематозус (заболяване на съединителната тъкан) състоянието може да се влоши. Късогледство (миопия), замъглено зрение, намалено зрение или болка в очите поради високо вътреочно налягане (възможни признаци на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остър

пристъп на закритоъгълна глаукома). Треперене, скована стойка, безизразно лице, забавени движения и тремава, нестабилна походка. Промяна в оцветяването, изтръпване и болка в пръстите на ръцете или краката (феномен на Рейно).

Могат да настъпят промени в лабораторните показатели (кръвни изследвания). Може да се наложи лекарят да Ви назначи кръвни изследвания за проследяване на състоянието Ви.

Ако имате тези симптоми, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно на:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)
Ул. „Дамян Груев“ № 8
1303, гр. София
Тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Квадриксам

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и контейнера с капсулите. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.
Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Квадриксам

- Активните вещества са периндоприл аргинин, индапамид, амлодипин и бисопрололов фумарат.

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg периндоприл аргинин, еквивалентен на 6,79 mg периндоприл, 2,5 mg индапамид, 6,94 mg амлодипинов безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин, и 5 mg бисопрололов фумарат, еквивалентен на 4,24 mg бисопролол.

- Другите съставки са:

Съдържание на капсулата

- Талк (E553b)

Таблетка(и) периндоприл аргинин/индапамид

Сърцевина на таблетката:

- Калциев карбонат (E170)
- Прежелатинизирано царевично нишесте
- Микрокристална целулоза (E460)
- Кроскармелоза натрий (E468)
- Магнезиев стеарат (E470b)
- Силициев диоксид, колоиден, безводен

Филмиращо покритие на таблетките:

- Глицерол (E422)
- Хипромелоза (E464)
- Макрогол 6000
- Магнезиев стеарат (E470b)
- Титанов диоксид (E171)

Обвити гранули с бизопрололов фумарат, и обвити гранули с амлодипин:

- Микрокристална целулоза (E460)
- Хипромелоза (E464)

Обвивка на капсулата

- Желатин (E441)
- Титанов диоксид (E171)
- Брилянтно синьо FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Съдържание на мастилото:

- Шеллак (E904)
- Пропиленгликол (E1520)
- Разтвор на амоняк (E527)
- Черен железен оксид (E172)
- Калиев хидроксид (E525)

Как изглежда Квадриksam и какво съдържа опаковката

Квадриksam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg: твърда желатинова капсула (дължина около 19 mm, диаметър около 7 mm), с черен отпечатък „2“ върху бяло тяло и тъмносиня капачка, съдържаща две бели филмирани таблетки периндоприл аргинин/индапамид (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин и 2,5 mg индапамид), 60 mg амлодипин светложълтеникаво-зелени обвити гранули с незабавно освобождаване (еквивалентни на 5 mg амлодипин) и 60 mg бизопрололов фумарат бели до леко бели обвити гранули с незабавно освобождаване (еквивалентни на 5 mg бизопрололов фумарат).

Твърдите капсули се предлагат по 30 броя в контейнери със запушалка.

Притежател на разрешението за употреба

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

Производител

ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.

Ul. Annopol 6 B

03-236 Warsaw

Полша

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите—членки на ЕИП, под следните наименования:

Белгия	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg gélules / harde capsules / Hartkapseln
България	Квадриksam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Хърватия	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg tvrde kapsule
Кипър	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Чешка	Quadrixam
Република	
Естония	Quadrixam
Франция	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg gélule
Германия	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg Hartkapsel
Гърция	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Унгария	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Италия	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Латвия	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg cietās kapsulas
Литва	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Люксембург	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg gélules / harde capsules / Hartkapseln
Нидерландия	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg, harde capsules
Полша	Quadrixam
Португалия	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Румъния	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Словакия	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg
Словения	Quadrixam 10 mg/2.5 mg/5 mg/5 mg trde kapsule
Испания	Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg cápsulas duras

Дата на последно преразглеждане на листовката: 06/2026 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ИАЛ:
www.bda.bg