

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat 10 mg perindoprilarginine, overeenkomend met 6,79 mg perindopril, 2,5 mg indapamide, 6,94 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine en 5 mg bisoprololfumaraat overeenkomend met 4,24 mg bisoprolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg sterkte: harde gelatinecapsule (lengte ongeveer 19 mm, diameter ongeveer 7 mm), met zwarte opdruk "2" op witte romp, en een donkerblauwe kap, met daarin twee witte perindoprilarginine/indapamide filmomhulde tabletten (overeenkomend met 10 mg perindoprilarginine en 2,5 mg indapamide), 60 mg licht gelig groen amlodipine omhuld granulaat met onmiddellijke afgifte (overeenkomend met 5 mg amlodipine) en 60 mg wit tot enigszins wit bisoprololfumaraat omhuld granulaat met onmiddellijke afgifte (overeenkomend met 5 mg bisoprololfumaraat).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg is geïndiceerd:

- als vervangingstherapie voor behandeling van hypertensie bij volwassen patiënten die voldoende controle bereiken met perindopril, indapamide, amlodipine en bisoprolol die tegelijkertijd worden toegediend op hetzelfde dosisniveau, maar als afzonderlijke producten.
- als aanvullende therapie voor de behandeling van resistente hypertensie bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet afdoende onder controle wordt gebracht met perindopril 10 mg, indapamide 2,5 mg en amlodipine bij de maximaal verdragen dosis (5 mg of 10 mg).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is één capsule eenmaal daags 's ochtends vóór het ontbijt.

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Indien een verandering in de dosering nodig is, dient titratie te worden gedaan met de individuele componenten.

Wanneer stopzetting van de behandeling wordt overwogen, wordt een geleidelijke dosisverlaging met de afzonderlijke componenten aanbevolen, aangezien abrupte stopzetting van bisoprolol kan leiden tot rebound-fenomeen.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen.

Ouderen kunnen overeenkomstig de nierfunctie met Quadrixam worden behandeld.

Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

De gebruikelijke medische follow-up omvat regelmatige controle van creatinine en kalium.

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min), is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min), is Quadrixam in de doses 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruik van Quadrixam met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij ernstige leverinsufficiëntie is Quadrixam gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van Quadrixam, aangezien doseringsaanbevelingen voor amlodipine bij deze patiënten niet zijn vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Quadrixam bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamiden, voor dihydropyridinederivaten, enige andere ACE-remmer of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is.
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct.
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.
- Tweede- of derdegraads AV-blok (zonder pacemaker).
- Sick-sinussyndroom.
- Sinoatriaal blok.
- Symptomatische bradycardie (hartfrequentie lager dan 60 slagen/min vóór het begin van therapie).
- Symptomatische hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mmHg).
- Shock, inclusief cardiogene shock.
- Obstructie van het linker ventriculaire uitstroomtraject (bijv. hoge graad aortastenose).
- Ernstige vormen van bronchiaal astma.
- Ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve aandoeningen of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud.
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- Metabole acidose.
- Dialysepatiënten.
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

- Matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) voor doses die een combinatie van 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg perindopril/indapamide/amlodipine/bisoprolol bevatten (d.w.z. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg en Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- Aanzienlijke bilaterale stenose van de arteria renalis of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).
- Hypokaliëmie.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (oedeem van Quincke) in verband met een eerdere behandeling met ACE-remmers (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Hepatische encefalopathie.
- Gelijktijdig gebruik van Quadrixam met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan-therapie. Quadrixam mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik ten aanzien van de aparte bestanddelen zijn van toepassing op Quadrixam.

Voor aanvullende therapie dient de behandeling pas gestart te worden na bevestiging dat de patiënt zich houdt aan de bestaande drievoudige therapie.

Stoppen van de behandeling

Met name bij patiënten met ischemische hartziekte mag het stopzetten van de therapie met bisoprolol niet abrupt gebeuren, tenzij duidelijk aangewezen, omdat dit kan leiden tot transitionele verslechtering van de harttoestand. Het instellen en stopzetten van de behandeling met bisoprolol vereist regelmatige monitoring. De dosering dient geleidelijk te worden verlaagd, gebruikmakend van de afzonderlijke bestanddelen, in het ideale geval in een periode van twee weken, terwijl tegelijkertijd de vervangingstherapie, indien noodzakelijk, wordt gestart.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld. Tijdens een langetermijn-, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (graad IV) dient behandeling te worden gestart onder medisch toezicht met een verlaagde aanvangsdosis. Behandeling met bètablokkers bij hypertensieve patiënten met coronaire insufficiëntie dient niet te worden gestopt: de ACE-remmer dient te worden toegevoegd aan de bètablokker.

Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie

Bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel, zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van ACE-remmers.

Eerstegraads AV-blok

Bisoprolol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads AV-blok.

Prinzmetal angina pectoris

Er zijn gevallen van coronaire vasospasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta-1-selectiviteit kunnen aanvallen van angina pectoris niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal angina pectoris.

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Perifere arteriële occlusieve ziekte

De klachten kunnen intensiveren, vooral tijdens de start van de therapie.

Atherosclerose

Het risico van hypotensie bestaat bij alle patiënten, maar men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten met ischemische hartziekte of cerebrale circulatoire insufficiëntie, waarbij de behandeling wordt gestart op een lage dosis.

Bronchospasme (bronchiale astma, obstructieve luchtwegziekten)

Hoewel cardioselectieve (bèta1) bètablokkers mogelijk minder effect op de longfunctie hebben dan niet-selectieve bètablokkers, dienen deze, net als met alle bètablokkers, te worden vermeden bij patiënten met obstructieve luchtwegziekten, tenzij er dwingende klinische redenen zijn voor het gebruik ervan. Als er zulke redenen zijn, kan Quadrixam worden gebruikt, zij het met voorzichtigheid. Bij patiënten met obstructieve luchtwegziekten dient de behandeling met bisoprolol te worden gestart bij de laagst mogelijke dosis en dienen patiënten zorgvuldig te worden gemonitord op nieuwe symptomen (bijv. dyspneu, inspanningsintolerantie, hoest). Bij bronchiale astma of andere chronische obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, dient bronchodilatatietherapie gelijktijdig te worden gegeven. Incidenteel kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma en daarom moet de dosis bèta-2-stimulantia mogelijk worden verhoogd.

Hoest

Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen ervan na stopzetting van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Als het gebruik van een ACE-remmer toch de voorkeur heeft, kan wellicht voortzetting van de behandeling worden overwogen.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die onder algehele narcose gaan, vermindert bètablokkade de incidentie van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens de inductie en intubatie en de postoperatieve fase. Op dit moment wordt aanbevolen de bètablokkade tijdens de operatie voort te laten duren. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade gezien de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, resulterend in brady-aritmieën, afzwakking van de reflextachycardie en verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk geacht wordt om te stoppen met het gebruik van bètablokkers voorafgaand aan de operatie, moet dit geleidelijk gedaan worden en dient dit circa 48 uur voor de narcose voltooid te zijn.

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken in gevallen van anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum ook een hypotensief potentieel heeft.

Het is daarom raadzaam waar mogelijk één dag vóór de chirurgische ingreep te stoppen met de behandeling met langwerkende ACE-remmers zoals perindopril.

Combinatie met calciumantagonisten, klasse I antiaritmica en centraal werkende antihypertensiva

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, met klasse I antiaritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium met de combinatie van perindopril en indapamide wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers,

angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Kaliumsparende middelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten

De combinatie van perindopril en kaliumsparende middelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers ingenomen hadden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere risicofactoren komt neutropenie zelden voor.

Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name als er een eerder verminderde nierfunctie is. Bij sommige van deze patiënten ontwikkelden zich ernstige infecties bij welke in enkele gevallen een intensieve antibioticabehandeling niet aansloeg. Als perindopril bij dergelijke patiënten gebruikt is, wordt geadviseerd om periodiek de hoeveelheid witte bloedlichaampjes te controleren en moet patiënten opgedragen worden om enig teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met Quadrixam onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt grondig worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat symptomen geheel verdwenen zijn, alvorens de patiënt te laten gaan (voor abrupte stopzetting, zie ook "Stoppen van de behandeling" hierboven). In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen loste de aandoening zich in het algemeen op zonder behandeling, alhoewel antihistaminica bruikbaar waren bij het doen verdwijnen van de symptomen.

Angio-oedeem samen met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Indien er sprake is van zwelling van de tong, glottis of larynx, met als waarschijnlijk gevolg verstopping van de luchtwegen, moet een gepaste behandeling onmiddellijk toegediend worden, wat een subcutane adrenalineoplossing 1:1.000 (0,3 ml tot 0,5 ml) kan zijn, en/of moeten maatregelen genomen worden om zeker te zijn van een open luchtweg.

Er is melding gemaakt dat zwarte patiënten die ACE-remmers gebruiken een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem hebben dan niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan een behandeling met ACE-remmers zullen een verhoogd risico op het krijgen van angio-oedeem hebben als zij ACE-remmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder respiratoire insufficiëntie) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het starten van racecadotril, mTOR-

remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers werd zelden intestinaal angio-oedeem gemeld. Deze patiënten hadden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esteraseniveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan of echografie of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en buikpijn hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met gif van Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan, en vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie tegen gifstoffen ondergaan. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van tevoren, van de behandeling van ACE-remmers bij patiënten die zowel ACE-remmers als desensibilisatie nodig hebben (voor abrupte stopzetting, zie ook “Stoppen van de behandeling” hierboven).

Zoals ook met andere bètablokkers het geval is, kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactoïde reacties doen toenemen. Behandeling met adrenaline levert niet altijd het verwachte therapeutische effect op.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Zelden hebben patiënten die ACE-remmers gebruikten gedurende een afereze van lagedichtheidlipoproteïne (LDL) met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactische reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers vóór iedere afereze (voor abrupte stopzetting, zie ook “Stoppen van de behandeling” hierboven).

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

Er is melding gemaakt van anafylactoïde reacties bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer en dialyse met high-flux-membranen (bijv. AN 69®). Bij deze patiënten moet er overwogen worden een ander type dialysemembraan te gebruiken of een ander soort antihypertensief middel.

Nierfunctie

- Het effect van de combinatie Quadrixam is niet getest bij nierfunctiestoornissen. Bij nierinsufficiëntie dienen Quadrixam-doses overeen te komen met die van de individuele afzonderlijk ingenomen componenten.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
- Voor patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) is behandeling met Quadrixam voor doses die 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg perindopril/indapamide/amlodipine/bisoprolol-combinatie bevatten (d.w.z. Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg en Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg) gecontra-indiceerd.
- Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele renale insufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtests, moet de behandeling worden aangepast (voor abrupte stopzetting, zie ook “Stoppen van de behandeling” hierboven). Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatininewaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eens per twee maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierfalen, bijvoorbeeld nierarteriostenose. Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale nierarteriostenose of wanneer slechts één nier functioneert.
- Risico op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in gevallen van hartinsufficiëntie, water- en elektrolytdepletie enz.). Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriostenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is bij perindopril een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens

sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica). Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd, kan zich, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotselinge bloeddrukdaling en/of een stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wat wijst op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk.

In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd. Bij patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculaire ziekte zou een buitensporige daling van de bloeddruk kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

- Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts licht verminderd (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 μ mol/l voor een volwassene). Bij ouderen moet de waarde van plasmacreatininespiegels worden aangepast in relatie tot leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovolemie, secundair aan het verlies van water en natrium veroorzaakt door het diureticum bij het begin van de behandeling, veroorzaakt een vermindering in glomerulaire filtratie. Het kan resulteren in een verhoging in bloedureum- en creatininespiegels. Deze kortstondige functionele nierinsufficiëntie heeft geen nadelig gevolg bij patiënten met normale nierfunctie, maar kan een reeds bestaande nierinsufficiëntie echter verslechteren.

- Amlodipine kan bij patiënten met nierfalen in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van nierinsufficiëntie.

Hypotensie en water- en natriumdepletie

- Er bestaat een risico op plotselinge hypotensie in aanwezigheid van reeds bestaande natriumdepletie (met name bij personen met renale arteriële stenose). Daarom dienen systematische tests te worden uitgevoerd naar klinische tekenen van water- en elektrolytdepletie, die kan optreden bij een intercurrente episode van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten dient regelmatig controle van plasma-elektrolyten te worden uitgevoerd.

Bij duidelijke hypotensie kan de implementatie van een intraveneuze infusie van isotone zoutoplossing nodig zijn.

Hypotensie van voorbijgaande aard is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling. Na herstel van een bevredigend bloedvolume en bevredigende bloeddruk kan de behandeling opnieuw worden gestart, hetzij op een lagere dosis of met slechts een van de bestanddelen.

- Verlaging van natriumspiegels kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig testen is daarom noodzakelijk. Tests dienen vaker te worden uitgevoerd bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Elke behandeling met diuretica kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen.

Hyponatriëmie met hypovolemie kan de oorzaak zijn van dehydratie en orthostatische hypotensie.

Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Renovasculaire hypertensie

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desondanks kunnen ACE-remmers gunstig zijn bij patiënten die lijden aan renovasculaire hypertensie die wachten op corrigerende chirurgie of wanneer een dergelijke chirurgie niet mogelijk is.

Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale stenose van de arteria renalis of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale stenose van de arteria renalis.

Wanneer Quadrixam wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoedelijke stenose van de arteria renalis, dient behandeling met een lage dosis te worden gestart in een ziekenhuis en dienen nierfunctie en kaliumspiegels te worden gecontroleerd, aangezien sommige patiënten een functionele renale insufficiëntie hebben ontwikkeld die reversibel was na het staken van de behandeling.

Kaliumspiegels

- De combinatie van indapamide met perindopril, amlodipine en bisoprolol voorkomt het begin van hypokaliëmie bij diabetische patiënten of bij patiënten met nierfalen niet. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum, dient het controleren van plasmakaliumspiegels regelmatig te worden uitgevoerd.
- Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid worden betracht en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).
- Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie de belangrijkste risicofactor. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. De kans op verlaagde kaliumspiegels (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde hoogerisicogroepen - bijvoorbeeld bij ouderen en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen. In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen. Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een uitlokkende factor voor het begin van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale torsades de pointes. In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasmakaliumspiegels moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling. Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Calciumspiegels

Thiaziden en verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in het plasma veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt onderzocht (zie rubriek 4.8).

Plasmamagnesium

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Afgenomen leverfunctie

Het effect van de combinatie Quadrixam is niet getest bij leverfunctiestoornissen. Wanneer rekening wordt gehouden met het effect van elke individuele component van deze combinatie, is Quadrixam gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

ACE-remmers zijn zelden in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot fulminante hepatische necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is

niet bekend. Patiënten die met ACE-remmers behandeld worden en die geelzucht of duidelijke verhogingen van leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met de ACE-remmer en geschikte medische vervolgbehandeling te krijgen (zie rubriek 4.8).

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met verminderde leverfunctie; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine dient daarom aan de lage kant van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en men dient voorzichtig te zijn, zowel bij de aanvangsbehandeling als bij het verhogen van de dosis.

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiaziden en verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma.

In dat geval dient de toediening van Quadrixam onmiddellijk te worden gestaakt (voor abrupte stopzetting, zie ook “Stoppen van de behandeling” hierboven).

Urinezuur

Bij patiënten met hyperurikemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Feochromocytoom

Bij patiënten met feochromocytoom mag bisoprolol pas na alfa-receptorblokkade worden toegediend.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Diabetische patiënten

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane tendens tot verhoogde kaliumspiegels), dient behandeling met een verlaagde aanvangsdosis onder medisch toezicht te worden gestart.

Bij diabetici die voorheen werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, dienen de glykemiespiegels nauwlettend te worden gecontroleerd, met name tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer.

Het controleren van bloedglucose is belangrijk bij diabetici, met name wanneer de kaliumspiegels laag zijn. Bisoprolol kan de symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie of palpities) maskeren.

Streng vasten

Bisoprolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die streng vasten.

Fotosensitiviteit

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensitiviteitsreacties met thiaziden en verwante diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensitiviteitsreactie optreedt tijdens de behandeling, is het aan te raden de behandeling stop te zetten (voor abrupte stopzetting, zie ook “Stoppen van de behandeling” hierboven). Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Psoriasis

Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen bètablokkers (bijv. bisoprolol) alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Thyrotoxicose

Door behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyrotoxicose worden gemaskeerd.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwekamerhoekglaucoom

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwekamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of

oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het starten van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwekamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwekamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap mag er niet begonnen worden met ACE-remmers. Tenzij voortgezette ACE-remmerbehandeling essentieel wordt bevonden, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgaan op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veilig profiel heeft voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Etnische verschillen

Evenals bij andere ACE-remmers is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij zwarte mensen dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij mensen in de zwarte populatie met een hoge bloeddruk.

Ouderen

De nierfunctie en kaliumspiegels dienen vóór aanvang van de behandeling te worden getest. De aanvangsdosis wordt vervolgens aangepast conform de bloeddrukrespons, met name in gevallen van water- en elektrolytdepletie, om plotseling begin van hypotensie te vermijden.

Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het verhogen van de amlodipinedosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Sporters

Sporters moeten weten dat dit geneesmiddel een werkzame stof bevat die een positieve uitslag kan geven bij dopingtests.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Quadrixam mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Quadrixam behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica

(bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorenantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Quadrixam en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren: Bij diabetische of patiënten met verminderde nierfunctie, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

<i>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen</i>		
<i>Component</i>	<i>Bekende interactie met het volgende product</i>	<i>Interactie met ander geneesmiddel</i>
Perindopril / indapamide	<i>Lithium</i>	Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gebruik van perindopril in combinatie met indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar wanneer de combinatie nodig blijkt te zijn, dient zorgvuldig controleren van serumlithiumspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).
Perindopril	<i>Aliskiren</i>	Bij andere patiënten dan diabetici of patiënten met verminderde nierfunctie, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
	<i>Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker</i>	In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkelvoudig renine-angiotensine-aldosteronsysteemmiddel. Dubbele blokkering (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
	<i>Estramustine</i>	Risico van toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
	<i>Kaliumsparende middelen (bijv. triamtereen, amiloride enz.), kalium(zouten)</i>	Hyperkaliëmie (potentieel letaal), met name samen met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient het serumkalium regelmatig te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie "Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is".

Amlodipine	<i>Dantroleen (infusie)</i>	Bij dieren werden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps opgemerkt in verband met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
	<i>Grapefruit of grapefruitsap</i>	De biologische beschikbaarheid kan bij sommige patiënten worden verhoogd met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.
Bisoprolol	<i>Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine)</i>	Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding). Abrupt staken van de behandeling, met name indien voorafgaand aan stopzetting van bètablokker, kan het risico op reboundhypertensie verhogen.
	<i>Klasse I antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon)</i>	Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan verhoogd worden.
	<i>Calciumantagonisten van het verapamil-type en in mindere mate van het diltiazem-type</i>	Negatieve werking op de contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.
<u>Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is</u>		
<i>Component</i>	<i>Bekende interactie met het volgende product</i>	<i>Interactie met ander geneesmiddel</i>
Perindopril / indapamide	<i>Baclofen</i>	Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk en pas indien nodig antihypertensieve dosering aan.
	<i>Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief acetylsalicylzuur in hoge doses)</i>	Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en verhoging van serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet zorg worden besteed aan de nierfunctiecontrole na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.
Perindopril	<i>Niet-kaliumsparende diuretica</i>	Patiënten die diuretica gebruiken, en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, door het volume of de zoutopname te verhogen voor het starten van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril. Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet of

		worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd, of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd. Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaan niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.
	<i>Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)</i>	Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van het niet in acht nemen van de voorschrijf-aanbevelingen voor deze combinatie. Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie. Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen.
	<i>Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)</i>	Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucose-verlagend effect kunnen veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.
Indapamide	<i>Torsades de pointes-inducerende geneesmiddelen</i>	In verband met het risico op hypokaliëmie dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van indapamide in verband met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken zoals, maar niet beperkt tot: - klasse Ia antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide); - klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); - sommige antipsychotica: fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol), andere antipsychotica (bijv. pimozone); - andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloracin, moxifloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine). Preventie van lage kaliumspiegels en correctie indien nodig: monitoren van het QT-interval.
	<i>Amfotericine B (IV route), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische route),</i>	Verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect). Controleren van kaliumspiegels en correctie indien nodig; specifieke overweging nodig in gevallen van behandeling met hartglycosiden. Er dienen niet-prikkelende laxeremiddelen te worden gebruikt.

	<i>tetracosactide, stimulerende laxativa</i>	
	<i>Hartglycosiden</i>	Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling wordt aanbevolen.
	<i>Allopurinol</i>	Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.
Amlodipine	<i>CYP3A4-inductoren</i>	Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>).
	<i>CYP3A4-remmers</i>	Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische ontwikkeling van deze PK-variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn klinisch controleren en dosisaanpassing mogelijk nodig. Er is verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen voorgeschreven. Wanneer amlodipine tegelijkertijd met claritromycine wordt toegediend, is zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen.
Bisoprolol	<i>Klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron)</i>	Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.
	<i>Parasympathicomimetica</i>	Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.
	<i>Lokaal gebruik van bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom)</i>	Gelijktijdig gebruik kan de systemische effecten van bisoprolol versterken.
	<i>Digitalisglycosiden</i>	Verlaging van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.
	<i>Calciumantagonisten van het dihydropyridine-type zoals felodipine en amlodipine</i>	Gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie verhogen en een toename van het risico van een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie kan bij patiënten met hartfalen niet worden uitgesloten.
	<i>Insuline en orale antidiabetica</i>	Versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
	<i>Anesthetica</i>	Verzwakking van de reflextachycardie en toename van het risico van hypotensie (voor meer informatie over algehele anesthesie, zie ook rubriek 4.4).
	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)</i>	NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.
	<i>Bèta-sympathicomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine)</i>	Combinatie met bisoprolol kan de effecten van beide middelen verminderen.

	<i>Sympathicomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Combinatie met bisoprolol kan de alfa-adrenoceptor-gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen onthullen, wat leidt tot bloeddrukstijging en verergerde claudicatio intermittens. Dergelijke interacties worden beschouwd als waarschijnlijker met niet-selectieve bètablokkers.
	<i>Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva, evenals andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen)</i>	Kan het risico van hypotensie verhogen.
<u>Gelijktijdig gebruik dat overwogen moet worden</u>		
<i>Component</i>	<i>Bekende interactie met het volgende product</i>	<i>Interactie met ander geneesmiddel</i>
Perindopril/ indapamide	<i>Imipramine-achtige antidepressiva (tricyclische), neuroleptica</i>	Verhoogd antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie (additief effect).
Perindopril	<i>Antihypertensiva en vasodilatoren</i>	Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva, vasodilatoren (zoals nitroglycerine, andere nitraten of andere vasodilatoren) kan het risico van hypotensieve effecten van perindopril verhogen.
	<i>Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procainamide</i>	Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.
	<i>Anesthetica</i>	ACE-remmers kunnen de hypotensieve effecten van bepaalde anesthetica versterken.
	<i>Diuretica (thiazide of lisdiuretica)</i>	Voorafgaande behandeling met diuretica in hoge doses kan resulteren in volumedepletie en in een risico van hypotensie wanneer de behandeling met perindopril wordt begonnen.
	<i>Sympathicomimetica</i>	Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
	<i>Goud</i>	Nitritoïde reacties (symptomen zoals roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers, inclusief perindopril.
Indapamide	<i>Metformine</i>	Lactatacidose als gevolg van metformine veroorzaakt door mogelijke functionele nierinsufficiëntie gekoppeld aan diuretica en met name aan lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatininespiegels de 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen overschrijden.
	<i>Jodiumhoudende contrastmiddelen</i>	In gevallen van dehydratie veroorzaakt door diuretica is er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge doses jodiumhoudende contrastmiddelen. Rehydratie dient vóór toediening van de jodiumhoudende verbinding te worden uitgevoerd.
	<i>Calcium (zouten)</i>	Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van verminderde eliminatie van calcium in de urine.

	<i>Ciclosporine</i>	Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering in circulerende ciclosporinespiegels, zelfs wanneer er geen zout- en waterdepletie is.
Amlodipine	<i>Atorvastatine, digoxine of warfarine</i>	Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.
	<i>Tacrolimus</i>	Er is risico op verhoogde tacrolimusconcentratie in het bloed wanneer tacrolimus tegelijkertijd met amlodipine wordt toegediend. Teneinde toxiciteit door tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus zorgvuldige monitoring van de tacrolimusconcentratie in het bloed en indien nodig aanpassing van de dosis tacrolimus.
	<i>Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers)</i>	mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.
	<i>Ciclosporine</i>	Er zijn geen studies naar de interactie van ciclosporine en amlodipine uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenames van de laagste ciclosporineconcentratie (gemiddeld 0 tot 40%) werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentratie moet worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die worden behandeld met amlodipine en indien nodig moet de dosis ciclosporine worden verlaagd.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van 77 % in blootstelling aan simvastatine ten opzichte van alleen simvastatine. Beperk de simvastatinedosis bij patiënten die amlodipine gebruikten tot 20 mg per dag.
Bisoprolol	<i>Mefloquine</i>	Verhoogd risico op bradycardie.
	<i>Monoamineoxidase-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers)</i>	Versterkt hypotensief effect van bètablokkers, maar ook risico van hypertensieve crisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap, wordt Quadrixam niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met de vaste dosiscombinatie van perindopril, indapamide, amlodipine en bisoprolol vereist. Quadrixam is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Quadrixam wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Quadrixam moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet sluitend; een lichte risicotoename kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met ACE-remmers voort te zetten, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en, indien raadzaam, moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers, wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel met ultrageluid te controleren.

Baby's wier moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indapamide

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen.

Langdurige blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasmavolume evenals de uteroplacentale doorbloeding verminderen, wat een foeto-placentale ischemie en vertraging in de groei kan veroorzaken. Bovendien zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie gemeld bij pasgeborenen volgend op blootstelling tegen het einde van de zwangerschap.

Dierstudies tonen geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) aan.

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Bisoprolol

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bèta-adrenoceptorblokkers de doorbloeding van de placenta, wat geassocieerd is met groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. Indien behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β_1 -selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve als het duidelijk noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, moet een alternatieve behandeling overwogen worden. De pasgeborene moet nauwkeurig gevolgd worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Borstvoeding

Perindopril

Aangezien er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van perindopril tijdens de borstvoedingsperiode, wordt perindopril niet aanbevolen en wordt de voorkeur gegeven aan alternatieve behandelingen met meer gevestigde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoedingsperiode, met name tijdens het voeden van een pasgeboren of een te vroeg geboren baby.

Indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten in de moedermelk. Overgevoeligheid voor geneesmiddelen op basis van sulfonamidenderivaten en hypokaliëmie kan optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie.

Amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend.

Bisoprolol

Het is niet bekend of bisoprolol/metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is dan ook niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens het gebruik van bisoprolol.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit toonden geen effect op vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten aan (zie rubriek 5.3). Er wordt geen effect op de vruchtbaarheid bij mensen verwacht.

Amlodipine

Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumkanaalblokkers. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

Bisoprolol

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Quadrixam op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bisoprolol, perindopril en indapamide hebben geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar bij sommige patiënten kunnen individuele reacties in verband met lage bloeddruk optreden, vooral aan het begin van de behandeling, bij verandering van dosering en bij het gebruik van alcohol.

Amlodipine kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, lusteloosheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen worden aangetast. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij afzonderlijk gegeven perindopril, indapamide, amlodipine en bisoprolol zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, somnolentie, dysgeusie, verminderd gezichtsvermogen, diplopie, tinnitus, vertigo, palpitations, bradycardie, rood aanlopen, verergering van hartfalen, hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie), hoesten, dyspneu, maagdarfstoornissen (buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken, veranderde stoelgang), pruritus, uitslag, maculo-papuleuze uitslag, koude extremiteiten, spierspasmen, gezwollen enkels, asthenie, oedeem, vermoeidheid en hypokaliëmie.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden tijdens behandeling opgemerkt bij perindopril, indapamide, amlodipine of bisoprolol (waargenomen tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik bij afzonderlijke inname) en volgens de MedDRA-indeling naar lichaamssysteem onder de volgende frequentie geklasseerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine	Bisoprolol
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer zelden	-	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-	-	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	-	-
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden	-	-
	Pancytopenie	Zeer zelden	-	-	-
	Leukopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden	-	-
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden	-
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	-	Soms	Zeer zelden	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).	Soms*	-	-	-
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*	-	-	-
	Hyponatriëmie	Soms*	Soms	-	-
	Hyperglykemie	-	-	Zeer zelden	-
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden	-	-
	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Vaak	-	-
	Hypochloremie		Zelden		
	Hypomagnesiëmie		Zelden		
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	-	-	Soms	-
	Stemming veranderd (inclusief angst)	Soms	-	Soms	-
	Depressie	Soms	-	Soms	Soms
	Slaapstoornissen	Soms	-	-	Soms
	Nachtmerries	-	-	-	Zelden
	Hallucinaties	-	-	-	Zelden
	Verwarde toestand	Zeer zelden	-	Zelden	-
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden	Vaak	Vaak
	Paresthesie	Vaak	Zelden	Soms	-
	Somnolentie	Soms *	-	Vaak	-
	Hypo-esthesie	-	-	Soms	-
	Dysgeusie	Vaak	-	Soms	-
	Tremor	-	-	Soms	-

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine	Bisoprolol
	Syncope	Soms*	Niet bekend	Soms	Zelden
	Hypertonie	-	-	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	-	-	Zeer zelden	-
	Extrapiramidale aandoening (extrapiramidaal syndroom)	-	-	Niet bekend	-
	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-	-
	Mogelijkheid van begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend	-	-
Oogaandoeningen	Verminderd gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend	Vaak	-
	Nauwekamerhoekglaucoom	-	Niet bekend	-	-
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend	-	-
	Diplopie	-	-	Vaak	-
	Myopie	-	Niet bekend	-	-
	Wazig zien	-	Niet bekend	-	-
	Verminderd traanvocht (patiënten die lenzen dragen, dienen hiermee rekening te houden)	-	-	-	Zelden
	Conjunctivitis	-	-	-	Zeer zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak	-	Soms	-
	Vertigo	Vaak	Zelden	-	-
	Gehooraandoeningen	-	-	-	Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-	Vaak	-
	Tachycardie	Soms*	-	-	-
	Bradycardie	-	-	-	Zeer vaak
	Vergering van hartfalen	-	-	-	Vaak
	Atrioventriculaire geleidingsstoornissen	-	-	-	Soms
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-	-
	Aritmie (inclusief ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden	Soms	-
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	Zeer zelden	-
Bloedvataandoeningen	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden	Soms	Vaak
	Vasculitis	Soms*	-	Zeer zelden	-
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend	-	-	-
	Koud gevoel of gevoelloosheid in de extremiteiten	-	-	-	Vaak
	Orthostatische hypotensie	-	-	-	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-	Soms	-
	Dyspneu	Vaak	-	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-	-	-
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Vaak	-	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden	Vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	-	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	-	Vaak	-

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine	Bisoprolol
	Misselijkheid	Vaak	Zelden	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Soms	Soms	Vaak
	Droge mond	Soms	Zelden	Soms	-
	Veranderde stoelgang	-	-	Vaak	-
	Hyperplasie van het tandvlees	-	-	Zeer zelden	-
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Gastritis	-	-	Zeer zelden	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden	Zelden
	Geelzucht	-	-	Zeer zelden	-
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden	-	-
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Pruritus	Vaak	-	Soms	Zelden
	Huiduitslag	Vaak	-	Soms	Zelden
	maculo-papuleuze uitslag	-	Vaak	-	-
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Soms	-
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden	Zelden
	Alopecie	-	-	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms	Soms	-
	Huidverkleuring	-	-	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	-	Soms	-
	Exantheem	-	-	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Psoriasis, verergering van psoriasis, psoriasis-achtige uitslag	Zelden	-	-	Zeer zelden
	Pemfigoïd	Soms*	-	-	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-	Zeer zelden	-
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Exfoliatieve dermatitis	-	-	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden	Niet bekend	-
	Oedeem van Quincke	-	-	Zeer zelden	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend	Vaak	Soms
	Spierzwakte	-	Niet bekend	-	Soms
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend	-	-
	Gezwellen enkels	-	-	Vaak	-
	Artralgie	Soms*	-	Soms	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend	Soms	-
	Rugklachten	-	-	Soms	-
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande gedissemineerde lupus erythematodes	-	Niet bekend	-	-
Nier- en urine- en aandoeningen	Mictiestoornis	-	-	Soms	-
	Nycturie	-	-	Soms	-
	Pollakisurie	-	-	Soms	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-	-	-
	Nierfalen	Soms	Zeer zelden	-	-
	Anurie/oligurie	Zelden*	-	-	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectieproblemen	Soms	Soms	Soms	Zelden
	Gynaecomastie	-	-	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Asthenie	Vaak	-	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	-	Zelden	Vaak	Vaak
	Oedeem	-	-	Zeer vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-	Soms	-
	Pijn	-	-	Soms	-
	Malaise	Soms*	-	Soms	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-	-	-
	Pyrexie	Soms*	-	-	-

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine	Bisoprolol
Onderzoeken	Gewichtstoename	-	-	Soms	-
	Gewichtsverlies	-	-	Soms	-
	Bloedureum verhoogd	Soms*	-	-	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-	-	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-	-	-
	Triglyceriden verhoogd	-	-	-	Zelden
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend	Zeer zelden	Zelden
	Hemoglobine en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-	-
	Elektrocardiogram QT verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-	-
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend	-	-
	Bloedurinezuur verhoogd	-	Niet bekend	-	-
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*	-	-	-

**Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakalium-analyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Quadrixam bij mensen.

Perindopril/indapamide

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid en oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (vanwege hypovolemie). Er kan een verstoorde zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties) optreden.

Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.

Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een intraveneuze infusie met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

Perindopril, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

Amlodipine

De ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen is beperkt.

Symptomen

Beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie.

Er is duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochttophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontra-indiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

In sommige gevallen kan maagspoeling de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine verlaagt.

Aangezien amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

Bisoprolol

Symptomen

Bij overdosering (bijv. dagelijkse dosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg) zijn derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid gemeld. In het algemeen zijn de meest voorkomende verschijnselen die te verwachten zijn bij een overdosering met bètablokkers: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn er enkele gevallen van overdosering (maximum: 2.000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten met hypertensie en/of coronaire hartziekte die bradycardie en/of hypotensie vertoonden; alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Daarom moet de behandeling van deze patiënten worden ingesteld met geleidelijke dosisverhoging volgens het schema in rubriek 4.2.

Behandeling

In geval van overdosering moet de behandeling met bisoprolol worden gestopt en moet ondersteunende en symptomatische behandeling worden gegeven. Beperkte gegevens duiden erop dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Gebaseerd op de te verwachten farmacologische werking en aanbevelingen voor andere bètablokkers moeten, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen worden overwogen.

Bradycardie

Dien intraveneus atropine toe. Als de respons onvoldoende is, kan isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen voorzichtig worden gegeven. Onder bepaalde omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om een transveneuze pacemaker in te brengen.

Hypotensie

Intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren dienen toegediend te worden. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.

AV-blok (tweede- of derdegraads)

Patiënten moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden en behandeld worden met een isoprenaline-infuus of inbrengen van een transvenieuze pacemaker.

Acute verergering van hartfalen

Dien i.v. diuretica, inotrope middelen en vasodilaterende middelen toe.

Bronchospasme

Dien bronchodilaterende therapie toe, zoals isoprenaline, bèta2-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie

Dien i.v. glucose toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, combinaties

ATC-code: C09BX06

Quadrixam is een combinatie van vier antihypertensieve componenten met complementaire mechanismen voor het onder controle houden van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie.

Perindoprilargininezout is een angiotensineconverterend-enzymremmer, indapamide een chloorsulfamoyl-diureticum, amlodipine een calciumionfluxremmer van de dihydropyridine-groep en bisoprolol is een sterk β_1 -selectief adrenoceptorblokkerend middel.

De farmacologische eigenschappen van Quadrixam zijn ontleend aan die van elk van de componenten die afzonderlijk worden genomen.

Werkingsmechanisme

Perindopril

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmer) dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof; daarnaast breekt het enzym bradykinine, een vasodilaterende stof, af tot inactieve heptapeptiden en stimuleert het de secretie van aldosteron door de bijnierschors.

Dit leidt tot:

- een vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spieren en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflextachycardie voordoen.
- een daling van de aldosteronsecretie,
- een stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt.

Het antihypertensieve effect van perindopril doet zich ook voor bij patiënten met een lage of normale reninespiegel.

Perindopril werkt via perindoprilaaat, de werkzame metaboliet. De andere metabolieten zijn inactief.

Met perindopril vermindert de hartarbeid:

- door vermindering van de preload: door een vaatverwijdend effect op de venen, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de prostaglandinestofwisseling
- door vermindering van de afterload: door vermindering van de totale perifere weerstand.

Onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker en rechter ventrikel daalt,
- de totale perifere vaatweerstand daalt,
- het hartminuutvolume toeneemt en de hartindex verbetert,
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

Indapamide

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indoolring, farmacologisch verwant aan de groep van de thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de natrium- en chloride-uitscheiding, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine. Daardoor neemt de urineproductie toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Amlodipine

Amlodipine is een calciumioninfluxremmer van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt specifiek de transmembraaninflux van calciumionen in de gladde spiercellen van bloedvaten. Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is het gevolg van een direct ontspannend effect op gladde vaatspieren.

Bisoprolol

Bisoprolol is een sterk β_1 -selectief adrenoceptorblokkerend middel, zonder intrinsieke sympathische stimulerende activiteit. Het vertoont slechts lage affiniteit voor de β_2 -receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten en voor de β_2 -receptoren van de metabole regulering. Daarom is niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de β_2 -gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De β_1 -selectiviteit van bisoprolol blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal. De verlaagde hartfrequentie en contractiekracht, leidend tot een verminderd hartminuutvolume, wordt voorgesteld als een werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan het antihypertensieve effect van bètablokkers. De waargenomen verminderde activiteit van plasmarenine draagt ook bij aan de antihypertensieve eigenschappen.

Farmacodynamische effecten

Perindopril/indapamide

Bij hypertensieve patiënten van ongeacht welke leeftijd oefent de perindopril/indapamide-combinatie een dosisafhankelijk antihypertensief effect uit op diastolische en systolische arteriële druk in liggende of staande houding. Tijdens klinische trials produceerde de gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide antihypertensieve effecten van synergistische aard in relatie tot elk van de afzonderlijk toegediende producten.

Perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle graden van hypertensie: lichte, matige of ernstige. Zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.

De antihypertensieve werking na een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80 %.

Bij patiënten die een goede respons vertonen, is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft deze gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect op hypertensie.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linkerventrikel.

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Indapamide

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van de linkerventrikel.

Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is, mag de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

- geen effect heeft op de vetstofwisseling: de triglyceriden, het LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, ook niet bij hypertensiepatiënten met diabetes.

Amlodipine

Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (zowel liggend als staand) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door het trage actiemechanisme is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipine-toediening.

Amlodipine werd niet gekoppeld aan metabolische bijwerkingen of veranderingen van plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Bisoprolol

Net als met andere bèta-1-blokkers verzwakt bisoprolol het effect van adrenaline op hartweefsel, wat leidt tot een lagere hartfrequentie en contractiekracht, wat de bloeddruk verlaagt. Daarnaast kan de afname van de plasmaspiegel van renine bijdragen aan het antihypertensieve effect, door middel van een daling van de perifere vaatweerstand.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Perindopril/indapamide/amlodipine/bisoprolol

Een twee maanden durend, multicenter, tweearmig, gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek werd uitgevoerd met als primair doel het aantonen van de superieure werkzaamheid in de verlaging van de SBD in de spreekkamer na 2 maanden van Quadrixam in vergelijking met de voortzetting van een drievoudige antihypertensieve therapie van perindopril, indapamide en amlodipine in de optimale verdragen dosis bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie na een aanlooperperiode van 2 maanden van drievoudige therapie. In totaal werden 183 patiënten gerandomiseerd en kregen Quadrixam (10/2,5/5/5 mg of 10/2,5/10/5 mg) of de drievoudige therapie van perindopril, indapamide en amlodipine (10/2,5/5 of 10/2,5/10 mg): 53,0% was man, de gemiddelde leeftijd was 57,4 jaar, de gemiddelde BMI was 28,2 kg/m², de gemiddelde SBD in de spreekkamer was 150,3/90,0 mmHg en de hartfrequentie in zit was gemiddeld 77,9 bpm.

Na 2 maanden was de gemiddelde daling in de SBD in de spreekkamer -20,7 mmHg in de Quadrixam-groep versus -11,3 mmHg in de drievoudige-therapiegroep, met een behandelingsverschil van -8,0 mmHg (95%-BI: -12,0 tot -4,1) (primair eindpunt, $p < 0,0001$).

Ambulante bloeddrukmonitoring vertoonde een afname in de gemiddelde SBD in de loop van 24 uur van -14,1 mmHg met Quadrixam versus -7,0 mmHg met de drievoudige therapie, met een behandelingsverschil van -7,5 mmHg (95%-BI: -11,0 tot -4,1) ($p < 0,0001$).

De DBD in zit in de spreekkamer vertoonde een daling van -10,5 mmHg versus -5,3 mmHg met de drievoudige therapie, met een behandelingsverschil van -6,14 (95%-BI: -9,0 tot -3,3) ($p < 0,0001$).

Verdere analyses van de bloeddrukmetingen in de spreekkamer, in ambulante toestand en thuis bevestigden de belangrijkste werkzaamheidsresultaten.

Er kwamen geen veiligheidsproblemen op tijdens het onderzoek. Het veiligheidsprofiel van Quadrixam was vergelijkbaar met dat van de drievoudige therapie.

Het effect van Quadrixam op de morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

Perindopril/indapamide

In PICXEL, a multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek werd op echocardiografie het effect van de perindopril/indapamide-combinatie op hypertrofie van de linkerventrikel (LVH) versus enalaprilmonotherapie onderzocht.

In PICXEL werden hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventriculaire massa-index (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ bij mannen en $> 100 \text{ g/m}^2$ bij vrouwen) gerandomiseerd naar hetzij perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg of naar eenmaal daags enalapril 10 mg voor een behandeling van één jaar. De dosis werd aangepast conform bloeddrukcontrole, tot maximaal perindopril-tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindoprilarginine) en indapamide 2,5 mg of eenmaal daags enalapril 40 mg. Slechts 34 % van de proefpersonen bleef onder behandeling met perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg (versus 20 % met enalapril 10 mg). Aan het einde van de behandeling was LVMI aanzienlijk meer gedaald in de perindopril/indapamide-groep ($-10,1 \text{ g/m}^2$) dan in de enalaprilgroep ($-1,1 \text{ g/m}^2$) in de gerandomiseerde patiëntenpopulatie. Het verschil tussen de groepen in LVMI-verandering was $-8,3$ (95%-BI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met hogere doses perindopril/indapamide dan die welke zijn gelicentieerd voor perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg en perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg.

Met betrekking tot bloeddruk, waren de geraamde gemiddelde verschillen tussen groepen bij de gerandomiseerde populatie respectievelijk $-5,8 \text{ mmHg}$ (95%-BI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) voor systolische bloeddruk en $-2,3 \text{ mmHg}$ (95%-BI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) voor diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamide-groep.

Het ADVANCE-onderzoek was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, 2x2-factorieel ontworpen trial, gericht op het bepalen van de voordelen van bloeddrukverlaging met de vaste combinatie perindopril/indapamide vs. placebo bovenop de huidige standaardtherapie (dubbelblinde vergelijking) en van intensieve glucosecontrolebehandeling op basis van gliclazide MR (HbA1c-doel van 6,5 % of lager) vs. standaard glucosecontrole (PROBE-opzet [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation - prospectief gerandomiseerd open onderzoek met geblindeerde evaluatie]) op grote macrovasculaire en microvasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes type 2.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van grote macrovasculaire (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) en microvasculaire (nieuwe of verslechterende nefropathie en oogziekte) voorvallen.

Over het geheel genomen waren 11.140 patiënten met diabetes type 2 (gemiddelde waarden: leeftijd 66 jaar, BMI 28 kg/m^2 , duur van diabetes 8 jaar, HbA1c 7,5 % en SBD/DBD 145/81 mmHg) betrokken bij de trial. Onder hen was 83 % hypertensief, vertoonden 32 % en 10 % een voorgeschiedenis van respectievelijk macro- of microvasculaire ziekte en had 27 % micro-albuminurie. Gelijktijdige behandelingen omvatten bloeddrukverlagende middelen (75 %), lipideverlagende middelen (35 % voornamelijk statinen 28 %), aspirine of andere antibloedplaatjesmiddelen (47 %).

Na een 6 weken durende inlooperperiode op open perindopril/indapamide-combinatie en gebruikelijke glucoseverlagende behandeling, werden patiënten willekeurig toegewezen aan placebo ($n = 5.571$) of perindopril/indapamide-combinatie ($n = 5.569$).

Na een gemiddelde duur van follow-up van 4,3 jaar resulteerde de behandeling met perindopril/indapamide in een significante relatieve risicoverlaging van 9 % in het primaire eindpunt (95%-BI $[0,83; 1,00]$, $p = 0,041$).

Dit voordeel werd gedreven door een significante relatieve risicoverlaging van 14 % in totale mortaliteit (95%-BI [0,75;0,98], $p = 0,025$), van 18 % in cardiovasculaire overlijdens (95%-BI [0,68;0,98], $p = 0,027$) en van 21 % in totale renale voorvallen (95%-BI [0,74;0,86], $p < 0,001$) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

In de betreffende subgroep van hypertensieve patiënten was er een relatieve risicoverlaging van 9 % in de gecombineerde grote macrovasculaire en microvasculaire voorvallen in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep (95%-BI [0,82;1,00], $p = 0,052$).

Er was ook een significante relatieve risicoverlaging van 16 % in totale mortaliteit (95%-BI [0,73;0,97], $p = 0,019$), van 20 % in cardiovasculaire overlijdens (95%-BI [0,66;0,97], $p = 0,023$) en van 20 % in totale renale incidenten (95%-BI [0,73;0,87], $p < 0,001$) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

De voordelen van de bloeddrukverlagende interventie waren onafhankelijk van die welke werden geobserveerd met de intensieve glucosecontrolebehandeling.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl ongewenste voorvallen en belangrijke ernstige ongewenste voorvallen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Amlodipine

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeit-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (antihypertensie en lipidenverlagende behandeling om hartaanval te voorkomen) werd uitgevoerd om nieuwere geneesmiddelenbehandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met die van de thiazidediuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij lichte tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor coronair hartlijden, waaronder: eerder myocardiinfarct of ictus (> 6 maanden vóór inschrijving) of documentatie van andere atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl

(11,6 %), linkerventrikelhypertrofie aangetoond via elektrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actief sigaretten roken (21,9 %).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95%-BI (0,90-1,07) $p = 0,65$). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95%-BI [1,25-1,52] $p < 0,001$)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit ongeacht de oorzaak tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95%-BI [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over Quadrixam bij kinderen. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Quadrixam in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Quadrixam

Gecombineerde toediening van perindopril/indapamide, amlodipine en bisoprolol leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Perindopril

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt (perindopril is een prodrug en perindopriilaat de actieve metaboliet). De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur. Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindoprilarginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor niet-gebonden perindopriilaat. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasma-eiwitten is 20 %, vooral aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een lineaire relatie tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling ervan aangetoond.

Speciale populaties

Ouderen

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen.

Nierinsufficiëntie

Doseringaanpassingen bij renale insufficiëntie is gewenst, afhankelijk van de mate van de insufficiëntie (creatinineklaring). Dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met cirrose is de farmacokinetiek van perindopril veranderd en is de klaring van de oorspronkelijke stof via de lever met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Indapamide

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal.

De piekplasmaconcentratie wordt bij mensen ongeveer één uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

De plasmaproteïnebinding is 79 %.

Metabolisme en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is tussen 14 en 24 uur (gemiddeld 18 uur). Herhaalde toediening produceert geen accumulatie.

Eliminatie is voornamelijk via de urine (70 % van de dosis) en feces (22 %) in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met renale insufficiëntie.

Amlodipine

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed in het plasma opgenomen met maximale bloedspiegels die 6 tot 12 uur na inname bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80 %.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit *in-vitro*-studies is gebleken dat ongeveer 97,5 % van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwit is gebonden.

Metabolisme

Amlodipine wordt door de lever uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten met 10 % van de moederverbinding en 60 % van de metabolieten uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en komt overeen met eenmaal daagse dosering.

Speciale populaties

Ouderen

De benodigde tijd om piek-plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar. Bij ouderen kan de klaring van amlodipine afnemen, waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen.

Verhogingen in AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren volgens verwachting voor de onderzochte leeftijdsgroep van patiënten.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde

amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60 %.

Bisoprolol

Absorptie

Bisoprolol wordt geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening.

Distributie

Het distributievolume is 3,5 l/kg. De plasmaproteïnebinding van bisoprolol is ongeveer 30%.

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden. 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten die vervolgens worden uitgescheiden via de nieren. De overige 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De halfwaardetijd in plasma van 10-12 uur zorgt voor een effect van 24 uur na toediening eenmaal daags.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en onafhankelijk van de leeftijd.

Speciale populaties

Lever-/nierinsufficiëntie

Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is normaal gesproken geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met chronisch hartfalen en met verminderde lever- of nierfunctie is niet onderzocht. Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 64 ± 21 ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt 17 ± 5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril

In onderzoeken naar chronische orale toxiciteit (bij ratten en bij apen) was het doelorgaan de nier, met reversibel letsel.

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *in-vitro*- of *in-vivo*-onderzoeken. Er werd geen carcinogeniteit waargenomen in langetermijnonderzoeken bij ratten en muizen.

Reproductietoxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniteit. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Echter, de angiotensineconverterend-enzymremmers als klasse bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels en een toename van peri- en postnatale mortaliteit zijn waargenomen.

Indapamide

De hoogste oraal aan verschillende diersoorten toegediende doses (40 tot 8.000 keer de therapeutische dosis) hebben een versterking van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute toxiciteitsonderzoeken met indapamide, intraveneus of intraperitoneaal toegediend, hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypneu en perifere vasodilatatie.

Indapamide is bij tests negatief gebleken met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen. Uit reproductietoxiciteitsstudies zijn geen embryotoxische en teratogene effecten gebleken bij ratten, muizen en konijnen.

De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Perindopril/indapamide

De toxiciteit van de perindopril/indapamide combinatie is iets groter dan die van de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie

echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter voor op dosisniveaus die corresponderen met een zeer duidelijke veiligheidsmarge in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Bij preklinisch onderzoek waarbij perindopril en indapamide apart werden onderzocht bleek geen genotoxische, carcinogene of teratogene werking te bestaan.

Amlodipine

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de jongen aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikelstimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Mutageniteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op de gen- of chromosoomniveaus.

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniteit. De hoogste dosis (voor muizen, overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

*Op basis van het gewicht van de patiënt van 50 kg.

Bisoprolol

De preklinische gegevens uit conventioneel onderzoek over veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op speciale risico's voor de mens.

Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij het embryo / de foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Talk (E553b)

Perindoprilarginine/indapamide-tablet(ten)

Tabletkern:

- Calciumcarbonaat (E170)
- Gepregelatiniseerd maiszetmeel
- Microkristallijne cellulose (E460)
- Croscarmellosextrakt (E468)
- Magnesiumstearaat (E470b)
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling:

- Glycerol (E422)
- Hypromellose 2910 (E464)
- Macrogol 6000

- Magnesiumstearaat (E470b)
- Titaniumdioxide (E171)

Omhuld granulaat met onmiddellijke afgifte van bisoprololfumaraat en omhuld granulaat met onmiddellijke afgifte van amlodipinebesilaat

- Microkristallijne cellulose (E460)
- Hypromellose 2910 (E464)

Omhuiling van de capsule

- Gelatine (E441)
- Titaniumdioxide (E171)
- Briljantblauw FCF - FD&C Blue 1 (E133)

Inhoud van de inkt

- Schellak (E904)
- Propyleenglycol (E1520)
- Ammoniakoplossing (E527)
- Zwart ijzeroxide (E172)
- Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 harde capsules in een PP-buis afgesloten met een polyethyleen stop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134670

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST