

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg cápsula dura

Cada cápsula dura contiene 10 mg de perindopril arginina equivalentes a 6,79 mg de perindopril, 2,5 mg de indapamida, 6,94 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino y 5 mg de bisoprolol fumarato equivalentes a 4,24 mg de bisoprolol.

Para la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg: cápsula de gelatina dura (longitud aproximada de 19 mm, diámetro aproximado de 7 mm), con inscripción “2” en negro en el cuerpo blanco, y una tapa azul oscuro, que contiene dos comprimidos recubiertos con película de perindopril arginina/indapamida de color blanco (equivalentes a 10 mg de perindopril arginina y 2,5 mg de indapamida), 60 mg de amlodipino gránulos recubiertos de liberación inmediata de color verde amarillento claro (equivalentes a 5 mg de amlodipino) y 60 mg de bisoprolol fumarato gránulos recubiertos de liberación inmediata de color blanco a ligeramente blanco (equivalentes a 5 mg de fumarato de bisoprolol).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg está indicado:

- Como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión, en pacientes adultos adecuadamente controlados con perindopril, indapamida, amlodipino y bisoprolol administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis pero como productos separados,
- Como terapia para el tratamiento de la hipertensión resistente en pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con perindopril 10 mg, indapamida 2,5 mg y amlodipino en la dosis máxima tolerada (5 mg o 10 mg).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis habitual es una cápsula una vez al día por la mañana antes del desayuno.

La asociación a dosis fijas no es adecuada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio en la posología, se debe realizar un reajuste de las dosis de los componentes individuales.

Cuando se considere la interrupción del tratamiento, se recomienda una reducción gradual de la dosis de los componentes individuales, ya que la suspensión brusca del bisoprolol puede provocar un fenómeno de rebote.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

La eliminación del perindoprilato disminuye en pacientes de edad avanzada.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Quadrixam según su función renal.

Insuficiencia renal (ver sección 4.3 y 4.4.)

El seguimiento médico habitual incluirá el control frecuente de la creatinina y del potasio.

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) Quadrixam en dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg está contraindicado.

El uso concomitante de Quadrixam con aliskiren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal ($\text{IFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2)

En caso de insuficiencia hepática grave, Quadrixam está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, Quadrixam debe ser administrado con precaución, ya que no se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Quadrixam en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfonamidas, a los derivados de dihidropiridinas, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren tratamiento inotrópico intravenoso
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después un infarto agudo de miocardio

- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- Síndrome del nodo sinusal enfermo
- Bloqueo sinoauricular
- Bradicardia sintomática (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/min antes del inicio del tratamiento)
- Hipotensión sintomática (presión arterial sistólica < 100 mmHg)
- Shock, incluido shock cardiogénico
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto)
- Asma bronquial grave
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4.)
- Acidosis metabólica
- Pacientes dializados
- Tratamientos extracorpóreos que provocan el contacto de la sangre con superficies con carga negativa (ver sección 4.5)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min)
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min) para dosis que contienen 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg de la combinación perindopril/indapamida/amlodipino/bisoprolol (es decir, Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg y Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/ 5 mg)
- Estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón funcional (ver sección 4.4)
- Hipopotasemia
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la terapia previa con IECA (ver sección 4.4)
- Angioedema idiopático/hereditario
- Insuficiencia hepática grave
- Encefalopatía hepática
- Uso concomitante de Quadrixam con medicamentos con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)
- Uso concomitante con el tratamiento de sacubitrilo/valsartán. Quadrixam no debe iniciarse antes de 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias y precauciones de uso relacionadas con cada componente son aplicables a Quadrixam.

Para el tratamiento de la hipertensión resistente, Quadrixam solo debe iniciarse tras confirmar la adherencia del paciente a la terapia triple existente.

Interrupción del tratamiento

Especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica la interrupción de la terapia con bisoprolol no debe hacerse de manera brusca, salvo que esté claramente indicado, ya que esto podría provocar un empeoramiento transitorio de la condición cardíaca. El inicio y la interrupción del tratamiento con bisoprolol requiere un control regular. La posología debe reducirse gradualmente, utilizando los

componentes individuales, idealmente durante un período de dos semanas, mientras que al mismo tiempo se inicia la terapia sustitutiva si es necesario.

Insuficiencia cardíaca/ Insuficiencia cardíaca grave

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III y IV) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares futuros y la mortalidad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave (grado IV), el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No debe interrumpirse el tratamiento con betabloqueantes en pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria: debe añadirse un inhibidor de la ECA al betabloqueante.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Los inhibidores de la ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, como estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Bloqueo AV de primer grado

Bisoprolol debe administrarse con precaución en pacientes con bloqueo AV de primer grado.

Angina de Prinzmetal

Se ha observado casos de vasoespasma coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se puede descartar completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.

Crisis hipertensivas

No se ha establecido la seguridad ni eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Enfermedad arterial periférica oclusiva

Los síntomas pueden verse acentuados, especialmente al inicio de la terapia.

Aterosclerosis

El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis baja.

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias)

Aunque los betabloqueantes cardio selectivos (beta 1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, al igual que con todos los betabloqueantes, deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas de peso para su uso. Cuando existan tales razones, Quadrixam, puede usarse con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse con la menor dosis posible y se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar nuevos síntomas (por ejemplo, disnea, intolerancia al ejercicio, tos). En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar síntomas, se debe administrar concomitantemente un tratamiento broncodilatador. En ocasiones, puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de beta2-estimulantes.

Tos

Se ha descrito una tos seca con el uso de inhibidores de la ECA. Se caracteriza por su persistencia y por su desaparición cuando se suspende el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe considerar una etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la ECA sea indispensable, se puede considerar la continuación del tratamiento.

Cirugía/Anestesia

En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación y el período postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el período perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con beta-bloqueantes debido a la posibilidad de interacciones con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmia, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento con beta-bloqueantes antes de la cirugía, esto se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden provocar hipotensión en casos de anestesia, especialmente cuando el anestésico administrado es un agente con potencial hipotensor.

Por lo tanto, se recomienda que el tratamiento con inhibidores de la ECA de acción prolongada, tales como el perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Combinación con antagonistas de calcio, agentes antiarrítmicos clase I y agentes antihipertensivos de acción central

En general, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, con agentes antiarrítmicos de clase I y con agentes antihipertensivos de acción central (ver sección 4.5).

Litio

La combinación de litio con la asociación de perindopril/indapamida no está generalmente recomendada (ver sección 4.5).

Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio

En general, no se recomienda la combinación de perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia

Se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia.

El perindopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves de los cuales unos pocos no respondieron a la terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un control periódico del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre) (ver secciones 4.5 y 4.8).

Hipersensibilidad/angioedema

Se han notificado en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo perindopril (ver sección 4.8). Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente Quadrixam y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente (para la interrupción brusca, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba). En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe, que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado, que puede incluir una solución subcutánea de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECAs pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA (ver sección 4.3).

La combinación de perindopril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). No debe iniciarse el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, no debe iniciarse el tratamiento con perindopril hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de la ECA.

Se ha reportado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal deberá

incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECAs se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización (para la interrupción brusca, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba).

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis (para la interrupción brusca, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba).

Reacciones anafilácticas en pacientes hemolizados

Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Función renal

- No se ha probado el efecto de la combinación Quadrixam en pacientes con disfunción renal. En caso de insuficiencia renal, las dosis de Quadrixam deben respetar las de los componentes individuales tomados por separado.
- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.
- En caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), el tratamiento está contraindicado con las dosis de Quadrixam que contienen la asociación de 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg de perindopril/indapamida/amlodipino/bisoprolol (es decir, Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg y Quadrixam 10 mg/2,5 mg/10 mg/5 mg).
- En determinados pacientes hipertensos sin lesión renal previa aparente y en los que los análisis de sangre renales muestran insuficiencia renal funcional, el tratamiento debe ser adaptado (para la interrupción brusca del tratamiento, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba). En estos pacientes, el seguimiento médico habitual incluirá un control frecuente del potasio y la creatinina, después de dos semanas de tratamiento y posteriormente cada dos meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha notificado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. El uso de este medicamento no se recomienda en caso de estenosis bilateral de la arteria renal o de un único riñón funcional.
- Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc.). Se ha observado con perindopril una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona especialmente durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente

baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa. El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la ECA puede provocar especialmente en el momento de la primera administración y durante las dos primeras semanas de tratamiento una caída repentina de la presión arterial y/o un aumento de los niveles plasmáticos de creatinina, mostrando una insuficiencia renal funcional. En ocasiones, esto puede presentarse de forma aguda, aunque es poco frecuente y con un tiempo de aparición variable.

En tales casos, el tratamiento debe iniciarse con una dosis menor y aumentarle progresivamente. En pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, una bajada excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

- Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos relacionados con las tiazidas solo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (niveles de creatinina inferiores a 25 mg/l aproximadamente, es decir, 220 μ mol/l en un adulto). En personas de edad avanzada, el valor de los niveles de creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio provocada por el diurético al inicio del tratamiento, causa una reducción de la filtración glomerular. Esto puede dar lugar a un aumento de los niveles de urea y creatinina en sangre. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias adversas en pacientes con función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

- Amlodipino puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal.

Hipotensión y depleción de agua y sodio

- Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de depleción de agua y sodio que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorizarán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la administración de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer un volumen sanguíneo y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

- La reducción de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo que es esencial realizar controles periódicos. Las pruebas deben realizarse con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y en pacientes cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9).

Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, a veces con consecuencias muy graves. La hiponatremia acompañada de hipovolemia puede ser responsable de deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede dar lugar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Hipertensión arterial vascularrenal

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los pacientes que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón funcional son tratados con inhibidores de la ECA (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de la función

renal puede producirse incluso con cambios mínimos en los niveles séricos de creatinina, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Si se prescribe Quadrixam a pacientes con estenosis renal conocida o sospechada, el tratamiento debe iniciarse en un entorno hospitalario, con una dosis baja, y se debe monitorizar la función renal y los niveles de potasio, ya que algunos pacientes han desarrollado una insuficiencia renal funcional que revirtió al interrumpir el tratamiento.

Potasemia

- La combinación de indapamida con perindopril, amlodipino y bisoprolol no previene la aparición de hipopotasemia, especialmente en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo en combinación con un diurético, se debe realizar un control regular de los niveles plasmáticos de potasio.
- Se han observado elevaciones de potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el perindopril. Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (>70 años), diabetes mellitus, eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que toman otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo, heparina, cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con función renal alterada, puede provocar un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, en ocasiones mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de los receptores de angiotensina deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y deben controlarse el potasio sérico y la función renal. Si se considera adecuado el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).
- La reducción del potasio con hipopotasemia constituye un riesgo importante asociado a los diuréticos tiazídicos y a los diuréticos relacionados con las tiazidas. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de una hipopotasemia grave. Debe prevenirse el riesgo de aparición de niveles bajos de potasio ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, independientemente de que tomen o no múltiples medicamentos, los pacientes cirróticos con edema y ascitis, los pacientes coronarios y los pacientes con insuficiencia cardíaca. En tales casos, la hipopotasemia incrementa la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea de origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsades de pointes, que pueden ser mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de los niveles de potasio. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.

Si se detectan niveles bajos de potasio, se requiere una corrección. La hipopotasemia asociada a una baja concentración sérica de magnesio puede ser refractaria al tratamiento, a menos que se corrija el magnesio sérico.

Niveles de calcio

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Un aumento notable de la calcemia puede estar relacionado con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea (ver sección 4.8).

Magnesio plasmático

Se ha demostrado que los diuréticos tiazídicos y afines, incluida la indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la combinación Quadrixam disfunción hepática. Teniendo en cuenta el efecto de cada uno de los componentes individuales de esta combinación, Quadrixam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, y debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y desarrollan ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico adecuado (ver sección 4.8).

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

Encefalopatía hepática

Cuando la función hepática está alterada, los diuréticos tiazídicos y afines pueden provocar, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática, que puede progresar a coma hepático. La administración de Quadrixam debe suspenderse inmediatamente si esto ocurre (para la interrupción brusca del tratamiento, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba).

Ácido úrico

En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, bisoprolol no debe administrarse hasta después de provocar un bloqueo de los receptores alfa.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este producto.

Pacientes diabéticos

En los pacientes diabéticos insulino dependientes (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida.

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

En los pacientes diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente cuando los niveles de potasio son bajos. Bisoprolol puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia (por ejemplo, taquicardia o palpitaciones).

Ayuno estricto

El bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes en ayuno estricto.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados (ver sección 4.8). Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento (para la interrupción brusca del tratamiento, ver también “Interrupción del tratamiento” más arriba). Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Psoriasis

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben recibir betabloqueantes (por ejemplo, bisoprolol) tras una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a los riesgos.

Tirotoxicosis

Los síntomas de tirotoxicosis pueden enmascararse bajo el tratamiento con bisoprolol.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos sulfonamidas o derivados de sulfonamidas pueden provocar una reacción idiosincrásica que da lugar a derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una disminución aguda de la agudeza visual o dolor ocular y suelen aparecer desde horas hasta semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede provocar una pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en suspender la administración del medicamento lo antes posible. Si la presión intraocular no se controla, puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o penicilina.

Embarazo

El tratamiento con inhibidores de la ECA no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas

Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Pacientes de edad avanzada

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis inicial se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

En los pacientes de edad avanzada, el aumento de la dosis de amlodipino debe hacerse con cuidado (ver secciones 4.2 y 5.2).

Deportistas

Los deportistas deben tener en cuenta que este producto contiene una sustancia activa que puede provocar un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta transcurridas 36 horas desde la última dosis de perindopril. No se debe iniciar Quadrixam hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Medicamentos inductores de hiperpotasemia

Aunque los niveles séricos de potasio suelen mantenerse dentro de los límites normales, puede producirse hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Quadrixam. Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskireno, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio, similar a la amilorida. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Por tanto, no se recomienda la combinación de Quadrixam con los medicamentos mencionados. Si se considera necesario el uso concomitante, deberán emplearse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)

Aliskiren: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, aumenta el riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Tratamientos extracorpóreos que provocan el contacto de la sangre con superficies con carga negativa, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, debido al mayor riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere este tipo de tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de agente antihipertensivo.

<u>Uso concomitante no recomendado</u>		
<i>Componentes</i>	<i>Interacción conocida con los productos siguientes</i>	<i>Interacción con otros Medicamentos</i>
Perindopril/ Indapamida	<i>Litio</i>	Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso de perindopril combinado con indapamida y con litio, pero si la combinación resulta necesaria, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).
Perindopril	<i>Aliskiren</i>	En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, aumenta el riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. (Ver sección 4.4)
	<i>Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina</i>	Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con daño del órgano diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único medicamento del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (por ejemplo, al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y presión arterial. (Ver sección 4.4).
	<i>Estramustina</i>	Riesgo de aumento de efectos adversos tales como edema angioneurótico (angioedema).
	<i>Diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: triamtereno, amilorida, ...), potasio (sales de)</i>	Hiperpotasemia (potencialmente letal), especialmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). No se recomienda la combinación de perindopril con los medicamentos mencionados anteriormente (ver sección 4.4). No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con precaución y bajo frecuente supervisión del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardíaca, ver “Uso concomitante que requiere precaución especial”.
Amlodipino	<i>Dantroleno (perfusión)</i>	En animales se ha observado fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en

		el tratamiento de la hipertermia maligna.
	<i>Pomelo o zumo de pomelo</i>	Puede aumentar la biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.
Bisoprolol	<i>Antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ejemplo, metildopa, moxonidina, rilmenidina)</i>	El uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca al reducir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La interrupción brusca, especialmente si se produce antes de la suspensión del betabloqueante, puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote.
	<i>Agentes antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, quinidina, disopiramida; lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona)</i>	El efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y aumentar el efecto inotrópico negativo.
	<i>Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y, menor medida, del tipo diltiazem</i>	Pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.
<u>Uso concomitante que requiere precaución especial</u>		
Componentes	Interacción conocida con los productos siguientes	Interacción con otros medicamentos
Perindopril/ indapamida	<i>Baclofeno</i>	Aumento del efecto antihipertensivo. Controlar la presión arterial y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.
	<i>Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis)</i>	Cuando se administran simultáneamente inhibidores de la ECA con antiinflamatorios no esteroideos (es decir ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante del inhibidor de la ECA y AINES puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

Perindopril	<i>Diuréticos no ahorradores de potasio</i>	Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril. En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente. En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible tras reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado. En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.
	<i>Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona)</i>	Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA: En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II-IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, existe riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción sobre esta asociación. Antes de iniciar la combinación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.
	<i>Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglucemiantes orales)</i>	Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede provocar un aumento del efecto hipoglucemiante, con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.
Indapamida	<i>Fármacos que inducen “torsades de pointes”</i>	Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen “torsades de pointes”, tales como: - los antiarrítmicos de clase IA (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - los antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - algunos antipsicóticos: Fenotiazinas (p. ej. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (p. ej. amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),

		butirofenonas (p. ej. droperidol, haloperidol), otros antipsicóticos (p. ej. pimozida); - otros fármacos (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina). Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.
	<i>Anfotericina B (vía IV), glucocorticoides y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes</i>	Aumento del riesgo de niveles bajos de potasio (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; se debe prestar especial atención en los casos de tratamiento con glucósidos cardiacos. Se deben utilizar laxantes no estimulantes.
	<i>Glucósidos cardiacos</i>	La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los glucósidos cardiacos. Se recomienda controlar el potasio plasmático, magnesio y ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.
	<i>Alopurinol</i>	El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Amlodipino	<i>Agentes inductores CYP3A4</i>	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe monitorizar la presión arterial y considerar un ajuste de la dosis tanto durante como después del tratamiento concomitante, especialmente con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej. rifampicina, Hypericum perforatum).
	<i>Agentes inhibidores del CYP3A4</i>	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en las personas de edad avanzada. Por lo tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de dosis. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se administra amlodipino junto con claritromicina.
Bisoprolol	<i>Agentes antiarrítmicos de clase III (p. ej. amiodarona)</i>	El efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse.
	<i>Agentes parasimpaticomiméticos</i>	El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

<i>Betabloqueantes tópicos (p. ej. colirios para el tratamiento del glaucoma)</i>	El uso concomitante puede producir efectos sistémicos aditivos a los del bisoprolol.
<i>Glucósidos digitálicos</i>	Reducción de la frecuencia cardíaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.
<i>Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina, como la felodipina y el amlodipino.</i>	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede descartarse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
<i>Insulina y antidiabéticos orales</i>	Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
<i>Agentes anestésicos</i>	Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para más información sobre la anestesia general, ver también la sección 4.4.).
<i>Antinflamatorios no esteroideos (AINES)</i>	Los AINE pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.
<i>Agentes β-simpaticomiméticos (p. ej., isoprenalina, dobutamina)</i>	La combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos medicamentos.
<i>simpaticomiméticos que activan tanto los drenoreceptores alfa como beta (p. ej. noradrenalina, adrenalina)</i>	La combinación con bisoprolol puede desmarcar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores adrenérgicos α de estos agentes, lo que conduce a un aumento de la presión arterial y a una exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que estas interacciones son más probables con los betabloqueantes no selectivos.
<i>Uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial hipotensor (p. ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas)</i>	Puede aumentar el riesgo de hipotensión.
<u>Usos concomitantes que se deben tener en cuenta</u>	

Componente	Interacción conocida con los productos siguientes	Interacción con otros medicamentos
Perindopril/ indapamida	<i>Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos</i>	Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
Perindopril	<i>Agentes antihipertensivos y vasodilatadores</i>	El uso concomitante con agentes antihipertensivos, vasodilatadores (como nitroglicerina, otros nitratos u otros vasodilatadores) puede aumentar el riesgo de efectos hipotensores del perindopril.
	<i>Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticoides sistémicos o procainamida</i>	La administración concomitante con IECAs puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.
	<i>Anestésicos</i>	Los inhibidores de la ECA pueden potenciar los efectos hipotensores de determinados anestésicos.
	<i>Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)</i>	El tratamiento previo con diuréticos a altas dosis puede producir hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.
	<i>Simpaticomiméticos</i>	Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.
	<i>Oro</i>	Se han notificado en raras ocasiones reacciones nitritoídicas (síntomas que incluyen rubefacción de la cara, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA incluido perindopril.
Indapamida	<i>Metformina</i>	Acidosis láctica debida a la metformina, causada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No utilizar metformina cuando los niveles plasmáticos de creatina superen los 15 mg/l (135 μ mol/l) en hombres y 12 mg/l (110 μ mol/l) en mujeres.
	<i>Medios de contraste yodados</i>	En casos de deshidratación provocada por los diuréticos, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe rehidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
	<i>Calcio (sales)</i>	Riesgo de hipercalcemia debido a una reducción de la eliminación urinaria de calcio.
	<i>Ciclosporina</i>	Riesgo de aumento de los niveles de creatinina sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.
Amlodipino	<i>Atorvastatina, digoxina o warfarina</i>	En estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

	<i>Tacrolimus</i>	Existe riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.
	<i>Inhibidores de la diana mecánica de la rapamicina (mTOR)</i>	Los inhibidores de mTOR, como sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición a los inhibidores de mTOR.
	<i>Ciclosporina</i>	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, a excepción de los pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de la concentración mínima (entre un 0 % y un 40 % de media) de ciclosporina. Se debe considerar la posibilidad de controlar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que toman amlodipino y reducir la dosis de ciclosporina según sea necesario.
	<i>Simvastatina</i>	La administración conjunta de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina provocó un aumento del 77 % en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina en pacientes que toman amlodipino a 20 mg al día.
Bisoprolol	<i>Mefloquina</i>	Incrementa el riesgo de bradicardia.
	<i>Inhibidores de la monoamino oxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B)</i>	Efecto hipotensor aumentado de los betabloqueantes, pero también riesgo de crisis hipertensiva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de este producto combinado sobre el embarazo, no se recomienda el uso de este medicamento durante el primer trimestre de embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con la combinación de dosis fijas de perindopril, indapamida, amlodipino y bisoprolol. Quadrixam está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

No se recomienda el uso de Quadrixam durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de seguir el tratamiento con este medicamento, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

Embarazo

Perindopril

El uso de IECAs no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECAs durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con IECAs, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECAs y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

En caso de que se haya producido una exposición a los IECAs a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo s.

Los lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs deben ser observados de cerca para detectar hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Indapamida

No existen datos o son muy limitados (menos de 300 resultados de embarazo) sobre el uso de indapamida en mujeres embarazadas.

La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno, así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento. Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

Los estudios en animales no indican directa o indirectamente efectos perjudiciales sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en seres humanos.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3).

Bisoprolol

El bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos en el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueadores beta-1 selectivos.

El bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con bisoprolol, deben controlarse el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos nocivos sobre el embarazo o el feto, debe considerarse un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser vigilado de cerca. Por lo general, cabe esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Lactancia

Perindopril

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos o pretérmino.

Indapamida

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna.

Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Amlodipino

El amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna que recibe el lactante se ha estimado con un rango intercuartílico del 3-7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes.

Bisoprolol

Se desconoce si el bisoprolol o sus metabolitos es eliminado en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con bisoprolol.

Fertilidad

Comunes a perindopril e indapamida

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas hembras y machos (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

Amlodipino

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

Bisoprolol

No hay datos clínicos disponibles sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de Quadrixam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Bisoprolol, perindopril e indapamida no influyen directamente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero, en algunos pacientes, se pueden producir reacciones individuales relacionadas con la disminución de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación o en combinación con alcohol.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga, cansancio o náuseas, su capacidad de reacción puede verse afectada.

Como consecuencia, la capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse afectada. Se recomienda precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente con perindopril, indapamida, amlodipino y bisoprolol administrados por separado son: mareos, cefalea, parestesia, somnolencia, disgeusia, alteración visual, diplopía, acúfenos, vértigo, palpitaciones, bradicardia, rubefacción, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión), tos, disnea, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, cambio del hábito intestinal), prurito, erupción, erupción maculopapular, frío en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón de tobillos, astenia, edema, fatiga e hipopotasemia.

Listado tabulado de reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas con perindopril, indapamida, amlodipino o bisoprolol durante el tratamiento (observados durante ensayos clínicos y/o uso poscomercialización tomados por separado) y clasificados según la clasificación MedDRA por sistema corporal con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco común*	-	-	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara	-	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	-	-
	Pancitopenia	Muy rara	-	-	-
	Leucopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara	Muy rara	-
	Neutropenia (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara	-	-
	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Poco frecuente	Muy rara	Rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Rara			
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente *	-	-	-
	Hiperpotasemia, que revierte con suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuente *	-	-	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente *	Poco frecuente	-	-
	Hiper glucemia	-	-	Muy rara	-
	Hipercalcemia	-	Muy rara	-	-
	Hipopotasemia, (ver sección 4.4)	-	Frecuente	-	-
	Hipocloremia		Rara		
	Hipomagnesemia		Rara		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	-	-	Poco frecuente	-
	Alteraciones del humor (incluida ansiedad)	Poco frecuente	-	Poco frecuente	-
	Depresión	Poco frecuente	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-	-	Poco frecuente
	Pesadillas	-	-	-	Rara
	Alucinaciones	-	-	-	Rara
	Estado de confusión	Muy rara	-	Rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente	-	Frecuente	Frecuente
	Dolor de cabeza	Frecuente	Rara	Frecuente	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente	-
	Somnolencia	Poco	-	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
		frecuente *			
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente	-
	Disgeusia	Frecuente	-	Poco común	-
	Temblor	-	-	Poco común	-
	Síncope	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Rara
	Hipertonía	-	-	Muy rara	-
	Neuropatía periférica	-	-	Muy rara	-
	Trastorno extrapiramidal (syndrome extrapiramidal)	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	-	Muy rara	-	-
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuente	-
	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Derrame coroideo	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Diplopia	-	-	Frecuente	-
	Miopia	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Disminución del flujo lagrimal (a	-	-	-	Rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
	tener en cuenta si el paciente utiliza lentes).				
	Conjuntivitis	-	-	-	Muy rara
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente	-
	Vértigo	Frecuente	Rara	-	-
	Trastornos de la audición	-	-	-	Rara
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente *	-	Frecuente	-
	Taquicardia	Poco frecuente *	-	-	-
	Bradicardia	-	-	-	Muy frecuente
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	-	-	-	Frecuente
	Alteraciones de la conducción AV	-	-	-	Poco frecuente
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-	-
	Arritmia (incluida taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara	Poco frecuente	-
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).	Muy rara	-	Muy rara	-
	Torsades de pointes (potencialmente mortal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	-	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
Trastornos vasculares	Rubefacción	Rara*	-	Frecuente	
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente	Frecuente
	Vasculitis	Poco frecuente*	-	Muy rara	-
	Fenómeno de Raynaud	Frecuencia no conocida	-	-	-
	Sensación de frío o entumecimiento en las extremidades.	-	-	-	Frecuente
	Hipotensión ortostática	-	-	-	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos (ver sección 4.4)	Frecuente	-	Poco frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-	-	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	-	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente	-	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rare	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente	-
	Cambio del hábito intestinal	-	-	Frecuente	-
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara	-
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara	-
	Gastritis	-	-	Muy rara	-
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	Frecuencia no conocida	Muy rara	Rara
	Ictericia	-	-	Muy rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
	Función hepática anormal	-	Muy rara	-	-
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente	Rara
	Erupción	Frecuente	-	Poco frecuente	Rara
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente	-	-
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente	-
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara	Rara
	Alopecia	-	-	Poco frecuente	Muy rara
	Púrpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente	-
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-	Poco frecuente	-
	Exantema	-	-	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Psoriasis, agravamiento de la psoriasis, erupción similar a la psoriasis	Rara	-	-	Muy rara
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-	-	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara	-
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara	-
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara	-
	Necrólisis epidémica tóxica	-	Muy rara	Frecuencia no conocida	-
	Edema de Quincke	-	-	Muy rara	-
Trastornos	Espasmos	Frecuente	Frecuencia no	Frecuente	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	musculares		conocida		
	Debilidad muscular	-	Frecuencia no conocida	-	Poco frecuente
	Rabdomiolisis	-	Frecuencia no conocida	-	
	Hinchazón de tobillos	-	-	Frecuente	-
	Artralgia	Poco frecuente*	-	Poco frecuente	-
	Mialgia	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	-
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente	-
	Posible empeoramiento del lupus eritematoso sistémico preexistente	-	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción	-	-	Poco frecuente	-
	Nicturia	-	-	Poco frecuente	-
	Polaquiuria	-	-	Poco frecuente	-
	Fallo renal agudo	Rara	-	-	-
	Insuficiencia renal	Poco frecuente	Muy rara	-	-
	Anuria/Oliguria	Rara*			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción erectil	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara
	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-	Frecuente	Frecuente
	Fatigue	-	Rara	Frecuente	Frecuente
	Edema	-	-	Muy frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-	Poco frecuente	-
	Dolor	-	-	Poco frecuente	-
	Malestar general	Poco frecuente	-	Poco frecuente	-
	Edema periférico	Poco			-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia			
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino	Bisoprolol
		frecuente *			
	Pirexia	Poco frecuente *	-	-	-
Exploraciones complementarias	Peso aumentado	-	-	Poco frecuente	-
	Peso disminuido	-	-	Poco frecuente	-
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-	-	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-	-	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-	-	-
	Triglicéridos elevados	-	-	-	Rara
	Encimas hepáticas elevadas	Rara	Frecuencia no conocida	Muy rara	Rara
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy rara	-	-	-
	Electrocardiograma con intervalo QT prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Glucosa en sangre elevada	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Ácido úrico elevado en sangre	-	Frecuencia no conocida	-	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	Poco frecuente *	-	-	-

*Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos para acontecimientos adversos detectados en notificaciones espontáneas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III en los que se compararon 1,5 mg y 2,5 mg de indapamida, el análisis del potasio plasmático mostró un efecto dependiente de la dosis de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observó un potasio plasmático $<3,4$ mmol/l en el 10 % de los pacientes y $<3,2$ mmol/l en el 4 % de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, la disminución media del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observó un potasio plasmático $<3,4$ mmol/l en el 25 % de los pacientes y $<3,2$ mmol/l en el 10 % de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, la disminución media del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No hay información sobre la sobredosis con Quadrixam en humanos.

Perindopril/indapamida

Síntomas

La reacción adversa más probable, en caso de sobredosis, es la hipotensión, a veces asociada con náuseas, vómitos, calambres, mareo, somnolencia, confusión mental, oliguria, que puede progresar a anuria (debido a hipovolemia). Se pueden producir trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).

Tratamiento

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado; luego se debe restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización del estado del paciente.

Si sobreviene una hipotensión importante, se puede combatir colocando al paciente en posición decúbito supino, con la cabeza baja. Si es necesario, se puede administrar una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o utilizar cualquier otro medio de expansión de la volemia.

El perindoprilato, la forma activa del perindopril, puede ser dializado (ver sección 5.2).

Amlodipino

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa podría provocar una excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja.

Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

Rara vez se ha descrito edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas tras la ingestión) y requerir asistencia respiratoria. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores desencadenantes.

Tratamiento

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un apoyo cardiovascular activo, que incluye la monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la atención al volumen de líquido circulante y al volumen de orina.

La administración de un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su uso no esté contraindicado. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser beneficiosa para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón en voluntarios sanos, hasta las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir la absorción de amlodipino.

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio algún.

Bisoprolol

Síntomas

En caso de sobredosis (p. ej., una dosis diaria de 15 mg en lugar de 7,5 mg), se han notificado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareos. En general, los signos más comunes que se esperan con la sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han notificado algunos casos de sobredosis (máximo: 2000 mg) con bisoprolol en pacientes que padecían hipertensión y/o cardiopatía coronaria y que presentaban bradicardia y/o hipotensión; todos los pacientes se recuperaron. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y es probable que los pacientes con insuficiencia cardíaca sean muy sensibles. Por lo tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un aumento gradual de la dosis según el esquema indicado en la sección 4.2.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con bisoprolol y proporcionar tratamiento de apoyo y sintomático. Datos limitados sugieren que el bisoprolol es difícilmente dializable. Basándose en las acciones farmacológicas esperadas y en las recomendaciones para otros betabloqueantes, se deben considerar las siguientes medidas generales cuando esté clínicamente justificado.

Bradicardia

Administrar atropina por vía intravenosa. Si la respuesta es insuficiente, se puede administrar con precaución isoprenalina u otro agente con propiedades cronotrópicas positivas. En algunas circunstancias, puede ser necesaria la implantación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión

Se deben administrar líquidos intravenosos y vasopresores. El glucagón intravenoso puede ser útil.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado)

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes y tratarlos con infusión de isoprenalina o la implantación de un marcapasos cardíaco transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca

Administrar diuréticos intravenosos, agentes inotrópicos y agentes vasodilatadores.

Broncoespasmo

Administrar tratamiento broncodilatador, como isoprenalina, fármacos beta₂-simpaticomiméticos y/o aminofilina.

Hipoglucemia

Administrar glucosa por vía intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, otras combinaciones

Código ATC: C09BX06

Quadrixam es una combinación de cuatro componentes antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión.

La sal de perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, la indapamida es un diurético sulfamídico, el amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas y el bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo.

Las propiedades farmacológicas de Quadrixam se derivan de las de cada uno de los componentes tomados por separado.

Mecanismo de acción

Perindopril

Perindopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora; además, la enzima degrada la bradicinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos y estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

Sus efectos son:

- disminución de la resistencia periférica total con una acción preferente sobre el lecho vascular en el músculo y en el riñón, sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja, cuando se administra de forma prolongada,
- disminución de la secreción de aldosterona,
- elevación de la actividad de la renina plasmática, ya que la aldosterona deja de ejercer una autorregulación negativa.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos son inactivos.

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- mediante disminución de la precarga: por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas,
- mediante reducción de la poscarga: por disminución de la resistencia periférica total.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han mostrado:

- una disminución de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y derecho,
- una disminución de la resistencia vascular periférica total,
- un aumento del gasto cardiaco y una mejoría del índice cardiaco,
- un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Los resultados de la prueba de esfuerzo también mostraron una mejora.

Indapamida

La indapamida es un derivado sulfonamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde un punto de vista farmacológico. La indapamida inhibe la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular específicamente en el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por ello no es de esperar que bisoprolol afecte normalmente a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta 2. La selectividad beta 1 del bisoprolol se extiende más allá del rango de dosis terapéuticas. Se propone que la disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, que conduce a una reducción del gasto cardíaco, es el mecanismo de acción subyacente al efecto antihipertensivo de los bloqueadores beta. La reducción observada en la actividad de la renina plasmática también participa en las propiedades antihipertensivas.

Efectos farmacodinámicos

Perindopril/Indapamida

En pacientes hipertensos, independientemente de su edad, la combinación de perindopril/ indapamida ejerce un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis sobre la presión arterial diastólica y sistólica, tanto en posición supina como de pie. Durante los ensayos clínicos, la administración concomitante de perindopril e indapamida produjo efectos antihipertensivos de naturaleza sinérgica en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

Perindopril

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o grave. Se observa una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual de la enzima convertidora de angiotensina a las 24 horas es elevado: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Indapamida

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de la resistencia vascular periférica total y arteriolar.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor con los diuréticos tiazídicos y afines, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar las dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- no afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Amlodipino

En pacientes con hipertensión, una administración diaria proporciona reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición supina como de pie durante un intervalo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

El amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni cambios en los lípidos plasmáticos, y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Bisoprolol

Al igual que otros agentes bloqueadores de los receptores beta1, el bisoprolol atenúa el efecto de la epinefrina sobre el tejido cardíaco, lo que reduce la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, lo que a su vez disminuye la presión arterial. Además, la disminución del nivel plasmático de renina puede contribuir al efecto antihipertensivo mediante una disminución de la resistencia vascular periférica.

Eficacia clínica y seguridad

Perindopril/Indapamida/Amlodipino/Bisoprolol

Se llevó a cabo un estudio de fase III, multicéntrico, de 2 brazos, aleatorizado, doble ciego, de 2 meses de duración, con el objetivo principal de demostrar la eficacia superior en la reducción de la PAS en consulta tras 2 meses de tratamiento con Quadrixam frente a la continuación de una terapia triple antihipertensiva con perindopril, indapamida y amlodipino a la dosis óptima tolerada en pacientes con hipertensión no controlada tras un periodo de preinclusión de 2 meses con la terapia triple.

Se aleatorizó a un total de 183 pacientes, que recibieron Quadrixam (10/2,5/5/5 mg o 10/2,5/10/5 mg) o la triple terapia de perindopril, indapamida y amlodipino (10/2,5/5 o 10/2,5/10 mg): el 53,0 % eran hombres, la edad media era de 57,4 años, el IMC medio era de 28,2 kg/m², la PA media en la consulta era de 150,3/90,0 mmHg y la FC media en posición sentada era de 77,9 lpm.

A los 2 meses, la disminución media de la PAS en posición sentada en la consulta fue de -20,7 mmHg en el grupo de Quadrixam frente a -11,3 mmHg en el grupo de la triple terapia, con una diferencia entre tratamientos de -8,0 mmHg (IC del 95 %: -12,0 a -4,1). (criterio principal de valoración, $p < 0,0001$).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial mostró una disminución de la PAS media durante 24 horas de -14,1 mmHg con Quadrixam frente a -7,0 mmHg con la triple terapia, con una diferencia entre tratamientos de -7,5 mmHg (IC del 95 %: -11,0 a -4,1) ($p < 0,0001$).

La presión arterial diastólica (PAD) en posición sentada en la consulta mostró una disminución de -10,5 mmHg frente a -5,3 mmHg con la triple terapia, con una diferencia entre tratamientos de -6,14 (IC del 95 %: -9,0 a -3,3) ($p < 0,0001$).

Análisis adicionales de las mediciones de la presión arterial en la consulta, ambulatoria y domiciliaria confirmaron los principales resultados de eficacia.

No se plantearon problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de seguridad de Quadrixam fue similar al de la triple terapia.

No se ha estudiado el efecto de Quadrixam sobre la morbilidad y la mortalidad.

Perindopril/Indapamida

PICXEL, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con un fármaco activo, ha evaluado mediante ecocardiografía el efecto de la combinación perindopril/indapamida sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) frente a la monoterapia con enalapril.

En PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida como índice de masa ventricular izquierda (IMVI) >120 g/m² en varones y >100 g/m² en mujeres) recibieron aleatoriamente perindopril terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) /indapamida 0,625 mg o enalapril 10 mg una vez al día durante un año de tratamiento. La dosis se adaptó en función del control de la presión arterial, hasta un máximo de 8 mg de perindopril terbutilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) y 2,5 mg de indapamida o 40 mg de enalapril una vez al día. Sólo el 34% de los individuos permaneció tratado con perindopril terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) /indapamida 0,625 mg (frente al 20% con enalapril 10 mg). Al final del tratamiento, el IMVI había disminuido significativamente más en el grupo perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) que en el grupo de enalapril (-1,1 g/m²) en toda la población.

de pacientes aleatorizados. La diferencia entre grupos en el cambio del IMVI fue de $-8,3$ (95% CI $(-11, 5, -5,0)$, $p<0,0001$).

Se alcanzó un mejor efecto sobre el IMVI con la dosis mayor de perindopril/indapamida que con las de perindopril/indapamida 2,5 mg/0,625 mg y perindopril/indapamida 5 mg/1,25 mg.

Respecto a la presión arterial, las medias estimadas para las diferencias entre grupos en la población aleatorizada fueron $-5,8$ mmHg (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p<0,0001$) para la presión arterial sistólica y $-2,3$ mmHg (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p=0,0004$) para la presión arterial diastólica respectivamente, en favor del grupo de perindopril/indapamida.

El estudio ADVANCE fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, con diseño factorial 2×2 para evaluar los beneficios de la reducción de la presión arterial utilizando la asociación fija perindopril/indapamida vs placebo junto con la terapia habitual (diseño doble ciego) y del control de la glucosa mediante una estrategia de control glucémico intensivo utilizando gliclazida de liberación modificada (objetivo HbA1c de 6,5% o inferior) vs un control estándar de la glucemia (diseño PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]), sobre la incidencia de complicaciones macro y microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2.

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de eventos macrovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal) y microvasculares (nefropatía nueva o empeoramiento de esta y enfermedad ocular).

En total, participaron en el ensayo 11.140 pacientes con diabetes tipo 2 (valores medios: edad 66 años, índice de masa corporal (IMC) 28 kg/m^2 , duración de la diabetes 8 años, HbA1c 7,5 % y presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) 145/81 mmHg). De ellos, el 83 % eran hipertensos, el 32 % y el 10 % presentaban antecedentes de enfermedad macrovascular o microvascular, respectivamente, y el 27 % presentaba microalbuminuria. Los tratamientos concomitantes incluían fármacos antihipertensivos (75 %), hipolipemiantes (35 %, principalmente estatinas, 28 %) y aspirina u otros antiagregantes plaquetarios (47 %).

Después de un periodo de 6 semanas en abierto con la asociación perindopril/indapamida y el tratamiento habitual de hipoglucemiante, los pacientes fueron aleatorizados asignándoles placebo ($n=5.571$) o la asociación de perindopril/indapamida ($n=5.569$).

Después de un seguimiento promedio de 4,3 años el tratamiento con perindopril / indapamida produjo una reducción significativa del riesgo relativo del 9% en el criterio principal (IC 95% $[0,828;0,996]$, $p=0,041$).

Este beneficio se debió principalmente a una reducción significativa del riesgo relativo del 14% en la mortalidad total (IC 95% $[0,75;0,98]$, $p=0,025$), del 18% en la mortalidad cardiovascular (IC 95% $[0,68;0,98]$, $p=0,027$) y del 21% en eventos renales totales (IC 95% $[0,74;0,86]$, $p<0,001$) en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

En el subgrupo de interés de pacientes hipertensos, se observó una reducción del riesgo relativo del 9% en los eventos macrovasculares o microvasculares combinados en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo (IC 95% $[0,82;1,00]$, $p=0,052$).

Se observó también una reducción significativa del riesgo relativo del 16% en la mortalidad total (IC 95% $[0,73;0,97]$, $p=0,019$), del 20% en las muertes cardiovasculares (IC 95% $[0,66;0,97]$, $p=0,023$) y del 20%

en eventos renales totales (IC 95% [0,73;0,87], $p < 0,001$) en el grupo perindopril/indapamida en comparación con el grupo placebo.

Los beneficios de la intervención para reducir la presión arterial fueron independientes de los observados con la estrategia de control intensivo de glucosa.

Datos de ensayos clínicos sobre el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueador del receptor de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño en órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió prematuramente debido al aumento del riesgo de resultados adversos. Las muertes cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo.

Amlodipino

Un estudio aleatorizado, doble ciego, de morbilidad – mortalidad denominado “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipino 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron aleatorizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus (> de 6 meses antes de la inclusión en el estudio) o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (51,5% en total), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol HDL <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, tabaquismo actual (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) $p=0,65$). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] $p<0,001$)). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] $p=0,20$).

Población pediátrica

No existen datos disponibles con Quadrixam en niños. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Quadrixam en todos los subgrupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Quadrixam

La coadministración de perindopril, indapamida, amlodipino y bisoprolol no modifica sus propiedades farmacocinéticas en comparación con la administración por separado.

Perindopril

Absorción y biodisponibilidad

Tras la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y la concentración máxima se alcanza en 1 hora (perindopril es un profármaco y el perindoprilato es el metabolito activo). La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora. Dado que la ingesta de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato y, por lo tanto, la biodisponibilidad, el perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una sola dosis diaria por la mañana antes de una comida.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 0,2 l/kg para perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

Biotransformación

El perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril llega al torrente sanguíneo en forma de metabolito activo, el perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos, todos ellos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza en un plazo de 3 a 4 horas.

Eliminación

El perindoprilato se elimina por la orina y la semivida de eliminación de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, alcanzándose el estado de equilibrio a los 4 días.

Linealidad/No linealidad

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La eliminación del perindoprilato está disminuida en pacientes de edad avanzada y también en enfermos con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia renal

Es conveniente ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, dependiendo del grado de deterioro (aclaramiento de creatinina). El aclaramiento por diálisis del perindoprilato es igual a 70 ml/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, la farmacocinética del perindopril se modifica y el aclaramiento hepático de la molécula original se reduce a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no se reduce y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Indapamida

Absorción

La indapamida se absorbe rápida y completamente en el tracto digestivo.

La concentración plasmática máxima se alcanza en humanos alrededor de una hora después de la administración oral del producto.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación oscila entre 14 y 24 horas (media de 18 horas). Las administraciones reiteradas no provocan acumulación.

La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Amlodipino

Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con edad avanzada

El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipino es similar en sujetos de edad avanzada y en más jóvenes.

El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con los consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes de edad avanzada.

El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Insuficiencia hepática

En relación con la administración de amlodipino, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Bisoprolol

Absorción

El bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de casi el 90 % tras la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas del bisoprolol es de aproximadamente el 30 %.

Biotransformación y eliminación

El bisoprolol se excreta del organismo por dos vías. El 50 % se metaboliza en el hígado en metabolitos inactivos que luego se excretan por los riñones. El 50 % restante se excreta por los riñones sin metabolizar. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media en plasma de 10-12 horas proporciona un efecto de 24 horas tras una dosis diaria.

Linealidad/no linealidad

La cinética del bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal/hepática

Dado que la eliminación se produce en los riñones y el hígado en la misma medida, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con insuficiencia hepática o renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (estadio III de la NYHA), los niveles plasmáticos de bisoprolol son más elevados y la vida media es más prolongada en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 ± 21 ng/ml con una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17 ± 5 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Perindopril

En estudios de toxicidad crónica oral (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con daño reversible.

No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*. No se ha observado carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

Los estudios de toxicología reproductiva (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad ni teratogenicidad. La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en ratas hembra.

Sin embargo, se ha demostrado que los inhibidores de la ECA, como clase, inducen efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, lo que provoca la muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento de la mortalidad peri y posnatal.

Indapamida

Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (entre 40 y 8000 veces la dosis terapéutica) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estaban relacionados con la acción farmacológica de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

La indapamida ha dado negativo en las pruebas de propiedades mutagénicas y carcinogénicas. Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado ningún efecto embriotóxico o teratogénico en ratas, ratones y conejos.

La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en hembras.

Perindopril/indapamida

La combinación de perindopril/indapamida tiene una toxicidad ligeramente superior a la de sus componentes. Las manifestaciones renales no parecen potenciarse en la rata. Sin embargo, la combinación produce toxicidad gastrointestinal en el perro y los efectos tóxicos en la madre parecen aumentar en la rata (en comparación con el perindopril).

No obstante, estos efectos adversos aparecen a dosis que corresponden a un margen de seguridad muy marcado en comparación con las dosis terapéuticas utilizadas.

Los estudios preclínicos realizados por separado con perindopril e indapamida no mostraron potencial genotóxico, carcinogénico ni teratogénico.

Amlodipino

Los estudios reproductivos en ratas y ratones han demostrado un retraso en la fecha del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías con dosis aproximadamente 50 veces superiores a la dosis máxima recomendada para humanos basada en mg/kg.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg en mg/m²). En otro estudio con ratas en el que se trató a ratas macho con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana basada en mg/kg, se observó una disminución de la hormona foliculoestimulante y la testosterona en plasma, así como una disminución de la densidad espermática y del número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y para las ratas el doble* de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) se acercó a la dosis máxima tolerada para ratones, pero no para ratas.

* Basado en un peso del paciente de 50 kg.

Bisoprolol

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad.

Al igual que otros betabloqueantes, el bisoprolol causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimentos y del peso corporal) y embrio-fetal (aumento de la incidencia de reabsorciones, reducción del peso al nacer de las crías, retraso del desarrollo físico) en dosis elevadas, pero no fue teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Talco (E553b)

Comprimidos de perindopril arginina/indapamida

Núcleo del comprimido:

- Carbonato de calcio (E170)
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Celulosa microcristalina (E460)
- Croscarmelosa sódica (E468)
- Estearato de magnesio (E470b)
- Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

- Glicerol (E422)
- Hipromelosa 2910 (E464)
- Macrogol 6000
- Estearato de magnesio (E470b)
- Dióxido de titanio (E171)

Gránulos recubiertos de liberación inmediata de fumarato de bisoprolol y gránulos recubiertos de liberación inmediata de amlodipino besilato

- Celulosa microcristalina (E460)
- Hipromelosa 2910 (E464)

Cubierta de la cápsula

- Gelatina (E441)
- Dióxido de titanio (E171)
- Azul brillante FCF - FD&C Azul 1 (E133)

Contenido de la tinta

- Goma laca (E904)

- Propilenglicol (E1520)
- Solución de amoníaco (E527)
- Óxido de hierro negro (E172)
- Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

30 cápsulas duras en un tubo de PP cerrado con un tapón de polietileno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Quadrixam 10 mg/2,5 mg/5 mg/5 mg cápsulas duras, nº 91.324

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<Fecha de la primera autorización: Junio 2026

<Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)