

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Triplixam 5mg/1,25mg/5mg comprimidos revestidos por película
[Triplixam 5mg/1,25mg/10mg comprimidos revestidos por película]
[Triplixam 10mg/2,5mg/5mg comprimidos revestidos por película]
[Triplixam 10mg/2,5mg/10mg comprimidos revestidos por película]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 3,395 mg perindopril equivalente a 5 mg perindopril arginina, 1,25 mg indapamida e 6,935 mg amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina.

[Cada comprimido revestido por película contém 3,395 mg perindopril equivalente a 5 mg perindopril arginina, 1,25 mg indapamida e 13,870 mg amlodipina besilato equivalente a 10mg de amlodipina].



[Cada comprimido revestido por película contém 6,790 mg perindopril equivalente a 10 mg perindopril arginina, 2,5 mg indapamida e 6,935 mg amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina].



[Cada comprimido revestido por película contém 6,790 mg perindopril equivalente a 10 mg perindopril arginina, 2,5 mg indapamida e 13,870 mg amlodipina besilato equivalente a 10 mg de amlodipina].

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.



3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Triplixam 5/1,25/5 mg: comprimido revestido por película, branco, oblongo, com 9,75 mm de comprimento e 5,16 mm de largura gravado com  numa face e  na outra face.

Triplixam 5/1,25/10 mg: comprimido revestido por película, branco, oblongo, com 10,7 mm de comprimento e 5,66 mm de largura, gravado com  numa face e  na outra face.

Triplixam 10/2,5/5 mg: comprimido revestido por película, branco, oblongo, com 11,5 mm de comprimento e 6,09 mm de largura, gravado com  numa face e  na outra face.

Triplixam 10/2,5/10 mg: comprimido revestido por película, branco, oblongo, com 12,2 mm de comprimento e 6,46 mm de largura, gravado com  numa face e  na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Triplixam está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em doentes já controlados com a associação fixa perindopril/indapamida e amlodipina tomados com a mesma dose.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Um comprimido revestido por película de Triplixam por dia, numa única toma, de preferência de manhã e antes de uma refeição.

A associação fixa não é recomendada para terapêutica inicial.

Se for necessário alterar a posologia, a titulação deve ser feita com os componentes isolados.

População especial

Compromisso renal (ver secção 4.3 e 4.4)

Em caso de compromisso renal grave (depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min), o tratamento é contraindicado.

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração de creatinina 30-60 mL/min), o Triplixam nas dosagens 10mg/2,5mg /5mg e 10mg/2,5mg/10mg está contraindicado. Recomenda-se iniciar o tratamento com a dosagem adequada da associação livre.

O acompanhamento clínico habitual incluirá uma monitorização frequente da creatinina e do potássio.

A utilização concomitante de perindopril com aliscireno está contraindicada em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/ 1.73 m²) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2)

Em caso de compromisso hepático grave, Triplixam está contraindicado.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, Triplixam deve ser administrado com precaução, dado que não foram estabelecidas as recomendações de dose para a amlodipina nestes doentes.

Idosos (ver secção 4.4)

A eliminação do perindoprilato está diminuída no idoso (ver Secção 5.2).

Os idosos podem ser tratados com Triplixam de acordo com a função renal (ver Secção 4.3).

População pediátrica

A eficácia e segurança do Triplixam em crianças e adolescentes não estão estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Doentes hemodialisados
- Doentes com insuficiência cardíaca descompensada não tratada
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min)
- Compromisso renal moderado (depuração de creatinina inferior a 60 mL/min) para as dosagens de Triplixam contendo 10mg/2,5mg da associação perindopril/indapamida (p. ex. Triplixam 10mg/2,5mg/5mg e 10mg/2,5mg/10mg)

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, às outras sulfonamidas, aos derivados das dihidropiridinas, a qualquer outro IECA ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) associado a prévia terapêutica com IECAs (ver secção 4.4)
- Angioedema hereditário ou idiopático
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Encefalopatia hepática
- Compromisso hepático grave
- Hipocaliemia
- Hipotensão grave
- Choque, incluindo choque cardiogénico
- Obstrução do infundíbulo de saída do ventrículo esquerdo (p. ex. grau elevado de estenose aórtica)
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio
- Uso concomitante de Triplixam com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou com compromisso renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (Ver secções 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante com sacubitril/valsartan, Triplixam não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.4 e 4.5),
- Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente (ver secção 4.5),
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as advertências abaixo referidas para cada um dos componentes, devem ser aplicadas também à associação fixa de Triplixam.

Advertências especiais

Lítio

A combinação de lítio e a associação perindopril/indapamida não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que a utilização concomitante de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é, portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica com duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os IECAs e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

A combinação de perindopril e medicamentos poupadores do potássio, suplementos do potássio ou substitutos do sal contendo potássio não é normalmente recomendada (ver secção 4.5).

Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia

Foram notificados em doentes tratados com IECAs casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia. O perindopril deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação destes fatores de risco, especialmente em caso de compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam à terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue e os doentes devem ser instruídos a comunicar qualquer sinal de infeção (ex. garganta inflamada, febre) (ver secção 4.8).

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal, quando o doente com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional é tratado com IECAs (ver secção 4.3). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda da função renal pode ocorrer com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/angioedema

Foi reportado raramente em doentes tratados com um IECA, incluindo o perindopril, angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe. Isto pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos o tratamento com perindopril deve ser imediatamente interrompido e um acompanhamento adequado deve ser instituído para garantir a resolução completa dos sintomas antes de dar alta ao doente. Nos casos em que o edema só atinge a face e os lábios, a evolução resolve-se geralmente sem tratamento, apesar dos anti-histamínicos serem úteis no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, suscetíveis de causar obstrução das vias respiratórias, deve ser prontamente administrada uma terapêutica adequada, que pode incluir uma solução de epinefrina subcutânea a 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias respiratórias do doente.

Tem sido identificada uma maior incidência de angioedema em doentes de raça negra a tomar IECA comparativamente com doentes de raça não negra.

Os doentes com antecedentes de angioedema não associado à terapêutica com um IECA, podem apresentar um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com um IECA (ver secção 4.3).

Foram notificados casos raros de angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); nalguns casos não houve previamente angioedema facial e os níveis de estearase C-1 eram normais. O angioedema intestinal foi diagnosticado por métodos incluindo TAC abdominal, ou ecografia ou durante uma cirurgia e os sintomas desapareceram após interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial em doentes a tomarem IECAs com dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). O sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após ter tomado a última dose de perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for descontinuado,

o tratamento com perindopril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

A utilização concomitante de IECAs com inibidores da NEP (ex: racecadotril), inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ex: inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem compromisso respiratório) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

Foram reportados casos isolados de doentes com reações anafiláticas prolongadas que colocam a vida em risco, enquanto estão a tomar IECAs, durante o tratamento da dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas). Os IECAs devem ser usados com precaução em doentes alérgicos tratados com dessensibilização, e evitado nos doentes tratados com uma imunoterapia com aquele veneno. Contudo, estas reações podem ser evitadas com a suspensão temporária do IECA pelo menos 24 horas antes do tratamento, em doentes que precisem de ambos, IECAs e dessensibilização.

Reações anafiláticas durante a aférese com LDL

Doentes que recebem IECAs durante a aférese com lipoproteína de baixa densidade (LDL), com sulfato de dextrano, raramente têm reações anafiláticas, com risco de vida. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária do tratamento com IECA antes de cada aférese.

Doentes hemodialisados

Têm sido notificadas reações anafiláticas em doentes hemodialisados com membranas de elevado fluxo (por exemplo AN 69®) e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes doentes deve ser considerada a possibilidade de se utilizar um outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de anti-hipertensor.

Aldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário usualmente não respondem a medicamentos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso deste medicamento.

Gravidez

Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores, cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Encefalopatia hepática

Quando a função hepática está comprometida, particularmente em caso de desequilíbrio eletrolítico, as tiazidas e análogos podem causar encefalopatia hepática, que pode progredir para coma hepático. Se isto ocorrer a administração do diurético deve ser imediatamente interrompida.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com tiazidas e análogos (ver secção 4.8). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, recomenda-se a interrupção do

tratamento. No caso de ser considerada necessária a readministração do diurético, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

Precauções de utilização

Função renal

- Nos casos de compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), o tratamento é contraindicado.

- Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração de creatinina < 60 mL/min), o tratamento é contraindicado com dosagens de Triplixam contendo 10mg/2,5mg de associação perindopril/indapamida (p. ex., Triplixam 10mg/2,5mg /5mg e 10mg/2,5mg/10mg).

- Em alguns doentes hipertensos sem lesões renais pré-existentes aparentes e nos quais as análises de sangue demonstram insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e possivelmente recomeçado com uma dosagem mais baixa ou com um único constituinte.

Nestes doentes o seguimento clínico habitual inclui a monitorização frequente do potássio e creatinina, após duas semanas de tratamento e após cada dois meses durante o período de estabilização terapêutica. Foi reportada insuficiência renal, principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave ou com insuficiência renal subjacente incluindo estenose da artéria renal.

O medicamento habitualmente não é recomendado no caso de estenose bilateral da artéria renal ou só com um rim em funcionamento.

- Risco de hipotensão e/ou insuficiência renal (em casos de insuficiência cardíaca, água e depleção eletrolítica, etc...): Foi observada uma estimulação marcada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, etc...): Foi observada uma estimulação marcada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em particular durante depleções marcadas de água e eletrólitos (dieta restritiva em sódio ou tratamento diurético prolongado), em doentes cuja pressão arterial era inicialmente baixa, em casos de estenose arterial renal, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascite.

O bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina pode, portanto, causar, em particular na altura da primeira administração e durante as primeiras duas semanas de tratamento, uma redução brusca da pressão arterial e/ou um aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, demonstrando uma insuficiência renal funcional. Ocasionalmente, isto pode ser agudo no início e com um tempo inicial variável.

Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose mais baixa e aumentado progressivamente. Em doentes com doença cardíaca isquémica ou doença cerebrovascular, uma redução excessiva da pressão arterial pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente cerebrovascular.

- As tiazidas e análogos só são completamente eficazes quando a função renal é normal ou ligeiramente comprometida (os níveis de creatinina inferiores a aproximadamente 25 mg/l, por ex. 220 µmol/l para um adulto).

Nos idosos, o valor de creatinina plasmática deve ser ajustado em função da idade, peso e sexo.

A hipovolemia, secundária à perda de água e sódio causada pelo diurético no início do tratamento, causa uma redução na filtração glomerular. Isto pode provocar um aumento na ureia no sangue e nos níveis de creatinina. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequências adversas em doentes com função renal normal, mas pode piorar uma insuficiência renal pré-existente.

- A amlodipina pode ser usada em doses normais em doentes com insuficiência renal. As alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão relacionadas com o grau de insuficiência renal.

- O efeito da associação fixa Triplixam não foi testado na disfunção renal. Na insuficiência renal, as doses de Triplixam devem respeitar as dos componentes individuais administrados separadamente.

Hipotensão e água e depleção de sódio

- Existe um risco de hipotensão súbita na presença de depleção sódica pré-existente (em particular em indivíduos com estenose da artéria renal). Assim, devem ser realizadas análises sistemáticas para pesquisa de sinais clínicos de depleção hídrica e eletrolítica, que podem ocorrer com episódio intercorrente de diarreia ou vômito. Nesses doentes deve ser feita a avaliação regular dos eletrólitos plasmáticos.

Uma hipotensão marcada pode requerer a implementação de uma infusão intravenosa salina isotônica.

A hipotensão transitória não é uma contraindicação à continuação do tratamento. Após o restabelecimento de um volume sanguíneo e pressão arterial satisfatórios, o tratamento pode ser reiniciado com uma dose reduzida ou só com um dos constituintes.

- A redução nos níveis de sódio pode ser inicialmente assintomática e análises regulares são, portanto, essenciais. As análises devem ser mais frequentes nos idosos e doentes com cirrose (ver secções 4.8 e 4.9).

Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, por vezes com consequências muito graves.

Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável pela desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de iões de cloreto pode originar uma alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau deste efeito são ligeiros.

Níveis de potássio

- A associação de indapamida com perindopril e amlodipina não previne o aparecimento de hipocaliemia em particular nos doentes diabéticos ou em doentes com insuficiência renal. Tal como com qualquer anti-hipertensor em associação com um diurético, deve ser realizada regularmente a avaliação dos níveis plasmáticos de potássio.

- Foram observados aumentos séricos de potássio em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo o perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia porque inibem a libertação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem insuficiência renal, deterioração da função renal, idade (> 70 anos), diabetes *mellitus*, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores do potássio (p. ex., espironolactona, eplerenona, triamtereno, ou amilorido), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes tratados com outros medicamentos associados a aumentos do potássio sérico (p. ex. heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. A utilização de suplementos do potássio, diuréticos poupadores do potássio, ou substitutos do sal contendo potássio em particular em doentes com compromisso da função renal, podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar arritmias sérias, por vezes fatais. Os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser utilizados com precaução em doentes em tratamento com inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados. No caso de o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados ser adequado, devem ser usados com precaução e com avaliação frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

- A depleção de potássio com hipocaliemia é um risco major com diuréticos tiazídicos e análogos relacionados com a tiazida. A hipocaliemia pode causar afeções musculares. Casos de rabdomiólise têm sido relatados, principalmente no contexto de hipocaliemia grave. O risco de aparecimento de níveis baixos do potássio (< 3.4 mmol/l) deve ser prevenido em algumas populações de elevado risco, tais como nos idosos e/ou indivíduos subnutridos, tomem ou não múltiplas medicações, doentes cirróticos com edema e ascites, doentes coronários e com insuficiência cardíaca.

Nestes casos a hipocaliemia aumenta a toxicidade dos glicósidos cardíacos e o risco de alterações do ritmo.

Indivíduos que apresentem um intervalo QT longo também estão em risco, quer a origem seja congênita ou iatrogênica. A hipocaliemia, como a bradicardia, atua como um fator que favorece o aparecimento de graves alterações rítmicas, em particular “Torsades de pointes”, que podem ser fatais.

Em todos os casos são necessárias análises mais frequentes aos níveis de potássio. A primeira avaliação dos níveis plasmáticos de potássio deve ser realizada durante a primeira semana que se segue ao início do tratamento.

No caso de serem detetados níveis baixos de potássio, é necessária correção. A hipocaliemia descoberta em associação com reduzida concentração de magnésio sérico pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Níveis de cálcio

Os diuréticos tiazídicos e análogos podem reduzir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento ligeiro e transitório nos níveis plasmáticos de cálcio. Níveis de cálcio marcadamente aumentados podem estar relacionados com hiperparatiroidismo não diagnosticado. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido antes da investigação da função paratiroide.

Magnésio plasmático

As tiazidas e diuréticos análogos, incluindo a indapamida, têm demonstrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Hipertensão renovascular

O tratamento para a hipertensão renovascular é a revascularização. Ainda assim, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem ser benéficos em doentes que apresentem hipertensão renovascular que aguardam cirurgia corretiva ou quando essa cirurgia não for possível.

Se Triplixam for prescrito a doentes com estenose da artéria renal conhecida ou suspeita, o tratamento deve ser iniciado em meio hospitalar com uma dose baixa e os níveis de potássio devem ser avaliados, uma vez que alguns doentes desenvolveram uma insuficiência renal funcional que foi revertida quando o tratamento foi interrompido.

Tosse

Foi referida uma tosse seca com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. É caracterizada pela sua persistência e pelo seu desaparecimento quando o tratamento é interrompido. Na presença deste sintoma deve ser considerada uma etiologia iatrogénica. Se ainda for preferida a prescrição de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, pode ser considerada a continuação do tratamento.

Aterosclerose

O risco de hipotensão existe em todos os doentes, mas deve ser dada uma atenção especial aos doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência circulatória cerebral, com o tratamento a ser iniciado com uma dose baixa.

Crise hipertensiva

A segurança e eficácia da amlodipina na crise hipertensiva não foi estabelecida.

Insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca grave

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Num estudo, a longo termo controlado com placebo em doentes com insuficiência cardíaca grave (classe NYHA III e IV) a incidência de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com

amlodipina do que no grupo placebo. Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo amlodipina, devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros eventos cardiovasculares e mortalidade.

Em doentes com insuficiência cardíaca grave (grau IV) o tratamento deve iniciar-se sob vigilância médica e com uma dose inicial reduzida. O tratamento com betabloqueadores em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca não deve ser interrompido: o IECA deve ser associado ao betabloqueador.

Estenose da válvula aórtica ou mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Os IECAs devem ser usados com precaução em doentes com uma obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

Diabéticos

Em doentes com diabetes *mellitus* insulínod dependentes (tendência espontânea para níveis aumentados de potássio), o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica e com uma dose inicial reduzida.

Os níveis de glicémia devem ser cuidadosamente controlados em diabéticos previamente tratados com antidiabéticos orais ou insulina, nomeadamente durante o primeiro mês de tratamento com um IECA.

A avaliação da glicémia é importante em doentes diabéticos, em particular quando os níveis de potássio são baixos.

Diferenças étnicas

Tal como com outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o perindopril é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em indivíduos de raça negra do que em raça não negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estadios de baixa renina na população hipertensa de raça negra.

Cirurgia/anestesia

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem causar hipotensão em casos de anestesia, especialmente quando o anestésico administrado é um fármaco com potencial hipotensivo.

É, portanto, recomendado que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina de longa duração, tal como o perindopril, devem ser descontinuados quando possível, um dia antes da cirurgia.

Insuficiência hepática

Raramente, os IECAs foram associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (alguma vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Doentes tratados com IECAs que desenvolvem icterícia ou aumentos marcados de enzimas hepáticas devem descontinuar os IECAs e receber o seguimento médico apropriado (ver secção 4.8).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais elevados em doentes com insuficiência da função hepática; não foram estabelecidas recomendações de dosagem. A amlodipina deve, portanto, ser iniciada com as doses mais baixas e com precaução, tanto no início do tratamento como quando a dose é aumentada. Pode ser necessário aumentar lentamente a dose e deve ser feita uma avaliação cuidadosa em doentes com insuficiência hepática grave.

O efeito da associação fixa Triplixam não foi testado na disfunção hepática. Tendo em consideração o efeito de cada um dos componentes individuais desta associação, Triplixam está contraindicado

em doentes com insuficiência hepática grave e deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada.

Ácido úrico

Tendência para ataques de gota pode estar aumentada em doentes hiperuricémicos.

Idosos

A função renal e os níveis de potássio devem ser testados antes do início do tratamento. A dose inicial é subsequentemente ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, especialmente em casos de depleção de água e eletrólitos, de forma a evitar o aparecimento súbito de hipotensão. Nos idosos o aumento da dose de amlodipina deve ser implementada com cuidado (ver secções 4.2 e 5.2).

Excipientes

Nível de sódio

Triplixam contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

A sulfonamida e seus derivados podem causar uma reação idiossincrática, que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem horas a semanas após o início do medicamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a administração do fármaco o mais rapidamente possível. Podem ter que ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos, caso a pressão intraocular permaneça não controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

Atletas:

Os desportistas deverão ter em atenção que este medicamento contém uma substância ativa que pode originar uma reação positiva em controlos de dopagem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais com hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único medicamento com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

A utilização concomitante IECAs com sacubitril/valsartan está contraindicada, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a administração da última dose da terapia com perindopril. A terapêutica com perindopril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril valsartan (ver secções 4.3 e 4.4).

A utilização concomitante de IECAs com racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Medicamentos indutores de hipercaliemia:

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Triplixam. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (p. ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINS, heparinas, fármacos imunossuppressores como a ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), uma vez que o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. A combinação destes três medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia. Portanto, a combinação de Triplixam com os medicamentos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, deverão ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver secção 4.3):

Aliscireno: Nos doentes diabéticos ou insuficientes renais, aumenta o risco de hipercaliemia, degradação da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tratamentos extracorporais: Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente, tal como diálise ou hemofiltração com certas membranas de elevado fluxo (por exemplo, membranas de poliácridonitrilo) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano devido ao aumento do risco de reações anafiláticas graves (ver secção 4.3). Se for necessário algum destes tratamentos, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de medicamento anti-hipertensivo.

Uso concomitante não recomendado:

Componente	Interação conhecida com o seguinte produto	Interação com outro medicamento
perindopril / indapamida	Lítio	Foram notificados durante a administração concomitante de lítio com IECAs aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade. A combinação de lítio à associação de perindopril com indapamida, não é recomendada, mas no caso da combinação ser necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).
perindopril	Aliscireno	Em doentes que não os diabéticos ou insuficientes renais, risco de hipercaliemia, degradação da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. (ver secção 4.4)
	Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueador dos recetores da angiotensina	Foi reportado na literatura que doentes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca, ou com diabetes com lesão nos órgãos-alvo, uma terapêutica concomitante com um IECA e um bloqueador dos recetores da angiotensina está associada a uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercaliemia e deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente à utilização de um único fármaco do sistema renina-

		angiotensina-aldosterona. Duplo bloqueio (p. ex. combinando um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II) deve ser limitado a casos particulares com monitorização cuidadosa da função renal, níveis de potássio e pressão arterial. (Ver secção 4.4)
	Estramustina	Risco de efeitos indesejáveis tais como edema angioneurótico (angioedema).
	Fármacos poupadores do potássio (p. ex. triamtereno, amilorida,...), potássio (sais),	Hipercaliemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercaliemicos aditivos). A combinação do perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto se o uso concomitante for indicado, devem ser usados com cuidado e com frequente monitorização do potássio sérico. Para o uso de espironolactona na insuficiência cardíaca, ver “Uso concomitante que requer cuidados especiais”.
amlodipina	Dantroleno (infusão)	Foram observados em animais, fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que a co-administração de bloqueadores dos canais de cálcio tais como a amlodipina sejam evitados em doentes suscetíveis a hipertermia maligna, e durante o tratamento de hipertermia maligna
	Toranja ou sumo de toranja	A biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns doentes resultando no aumento nos efeitos de redução da pressão arterial.

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

Componente	Interação com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
perindopril indapamida	/ Baclofeno	Efeito anti-hipertensivo aumentado. Monitorizar a pressão arterial e se necessário adaptar a dose anti-hipertensiva
	Anti-inflamatórios não-esteroides e produtos medicinais (incluindo ácido acetilsalicílico em doses elevadas)	Quando os IECAs são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores COX-2 e AINS não seletivos), pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. Uso concomitante de IECAs e AINS podem conduzir a um risco aumentado de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com uma função renal deficiente pré-existente. A associação deve ser administrada com cuidado, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal

Componente	Interação com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
		após o início da terapêutica concomitante, e a partir daí, periodicamente.
perindopril	Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orais)	Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais) podem causar um aumento do efeito da redução da glicemia com risco de hipoglicemia. Este fenômeno parece ocorrer com maior frequência durante as primeiras semanas de tratamento da associação e em doentes com insuficiência renal.
	Diuréticos não poupadores de potássio	Doentes tratados com diuréticos, e especialmente aqueles que provoquem depleção de volume e/ou sal, podem experimentar uma redução excessiva na pressão arterial após o início da terapêutica com um IECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida através da descontinuação do diurético, através do aumento do volume ou da ingestão de sal antes de iniciar a terapêutica com doses baixas e progressivas de perindopril. Na hipertensão arterial, quando a terapêutica anterior com diurético possa ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento com o IECA, caso em que um diurético não poupador do potássio pode ser então reintroduzido ou o IECA deve ser iniciado com uma dose mais baixa e aumentada progressivamente. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com diurético, o IECA deve ser iniciado numa dose muito baixa, possivelmente após redução da dose do diurético não poupador de potássio associado. Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de terapêutica com IECA.
	Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)	Com eplerenona ou espironolactona em doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia e com doses baixas de IECAs: No tratamento da insuficiência cardíaca classe II-IV (NYHA) com uma fração de ejeção <40%, e previamente tratados com IECAs e diuréticos da ansa, risco de hipercaliemia, potencialmente fatal, especialmente no caso da não observância das recomendações de prescrição desta combinação. Antes de iniciar a associação, verificar a ausência de hipercaliemia e insuficiência renal. É recomendada uma monitorização cuidada frequente da caliemia e da creatinemia, no início uma vez por semana no primeiro mês de tratamento e depois mensalmente.
indapamida	Medicamentos que induzem “Torsades de pointes”	Devido ao risco de hipocaliemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando combinada com outros medicamentos que induzem “torsades de pointes”, tais como: - agentes antiarrítmicos classe Ia (por ex: quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - agentes anti-arrítmicos classe III (por ex: amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - alguns antipsicóticos:

Componente	Interação com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
		Fenotiazinas (por ex: clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (por ex: amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (por ex: droperidol, haloperidol), outros neurolépticos (por ex: pimozida); outras substâncias (por ex: bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, esparfloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina). Prevenção de baixos níveis de potássio e correção se necessário: monitorização do intervalo QT
	Anfotericina B (via IV), glucocorticoides e mineralocorticoides (via sistémica), tetracosactido, laxantes estimulantes	Risco aumentado de níveis baixos de potássio (efeito aditivo). Monitorização dos níveis de potássio, e correção caso seja necessário; consideração particular requerida em casos de tratamento com glucósidos cardíacos. Devem ser usados laxantes não estimulantes.
	Glicósidos cardíacos	A hipocaliemia e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se a monitorização do potássio e magnésio plasmáticos, do ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.
	Alopurinol	Tratamento concomitante com a indapamida pode aumentar a incidência das reações de hipersensibilidade ao alopurinol.
amlodipina	Indutores CYP3A4	Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [<i>Hypericum perforatum</i>]).
	Inibidores CYP3A4	O uso concomitante da amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil ou diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes tratados com claritromicina e amlodipina. Recomenda-se a monitorização cuidada quando a amlodipina é administrada concomitantemente com a claritromicina.

Uso concomitante a considerar:

Componente	Interação conhecida com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
perindopril indapamida amlodipina	/ Antidepressores tipo imipraminicos (tricíclicos), neurolépticos	Efeito anti-hipertensivo aumentado e risco de hipotensão ortostática aumentado (efeito aditivo).

Componente	Interação conhecida com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
perindopril	Outros fármacos anti-hipertensores	O uso de outros fármacos anti-hipertensores pode resultar num efeito adicional de redução da pressão arterial
	Corticosteroides, tetracosactido	Redução no efeito anti-hipertensivo (retenção de água e sal devido aos corticosteroides).
	Anti-hipertensores vasodilatadores:	e A utilização concomitante de nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores pode reduzir ainda mais a pressão arterial.
	Alopurinol, fármacos imunossuppressores ou citostáticos, corticosteroides sistémicos ou procainamida	A administração concomitante com IECAs pode conduzir a um risco acrescido de leucopenia
	Fármacos anestésicos	Os IECAs podem favorecer efeitos hipotensivos de certos fármacos anestésicos
	Diuréticos (tiazida ou diuréticos da ansa)	O tratamento anterior com diuréticos em elevada dosagem pode resultar em depleção de volume e no risco de hipotensão quando iniciada a terapêutica com perindopril.
indapamida	Simpaticomiméticos	Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs
	Ouro	Foram reportadas raramente reações nitritoides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes com terapêutica com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e IECA, incluindo perindopril.
	Metformina	Acidose láctica devido a metformina causada por possível insuficiência renal funcional ligada a diuréticos e em particular a diuréticos da ansa. Não usar metformina quando os níveis de creatinina plasmática excedem 15 mg/l (135 micromol/l) nos homens e 12 mg/l (110 micromol/l) nas mulheres.
	Meios de contraste iodados	Em casos de desidratação causada por diuréticos, existe um risco acrescido de insuficiência renal aguda, em particular quando são usadas doses elevadas de meios de contraste iodados. A reidratação deve ser feita antes do composto iodado ser administrado.
amlodipina	Cálcio (sais)	Risco de níveis aumentados de cálcio devido a reduzida eliminação do cálcio na urina.
	Ciclosporina	Risco de níveis aumentados de creatinina sem alteração nos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo quando não há depleção de sal e água
	Atorvastatina, digoxina ou varfarina	Nos estudos clínicos de interação, a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.
	Tacrolímus	Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus, quando apropriado.
	Alvo mecanista de inibidores da Rapamicina (mTOR)	Os inibidores de mTOR, tais como sirolímus, temsirolímus e everolímus, são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor

Componente	Interação conhecida com o seguinte medicamento	Interação com outro medicamento
		fraco da CYP3A. O uso concomitante de inibidores da mTOR com a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.
	Ciclosporina	Não foram efetuados estudos de interação de medicamentos com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção dos doentes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração mínima de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, e se necessário a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.
	Sinvastatina	Coadministração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultaram num aumento de 77% de exposição à sinvastatina comparativamente à sinvastatina em monoterapia. Limitar a dose de sinvastatina em doentes tratados com amlodipina a 20 mg por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tendo em conta os efeitos dos componentes individuais desta associação na gravidez e aleitamento, Triplixam não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez.

Triplixam está contraindicado no segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Triplixam não é recomendado durante o aleitamento. A decisão de descontinuar o aleitamento ou a toma de Triplixam, deve considerar a importância deste tratamento para a mãe.

Gravidez

Perindopril:

A administração de IECAs não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A administração de IECAs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Indapamida:

A quantidade de dados sobre a utilização da indapamida em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. A exposição prolongada à tiazida durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume de plasma materno bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, que pode causar isquemia feto-placentária e atraso de crescimento. Além disso, foram notificados casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia em recém-nascidos expostos no final da gravidez.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amlodipina:

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Em estudos com animais, a toxicidade reprodutiva foi observada com doses elevadas (ver secção 5.3).

Amamentação

O Triplixam não é recomendado durante o aleitamento.

Perindopril:

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de perindopril durante o aleitamento, a terapêutica com perindopril não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e pré-termo.

Indapamida:

Existe informação insuficiente sobre a excreção de indapamida/metabolitos no leite humano. Pode ocorrer hipersensibilidade aos derivados das sulfamidas e pode ocorrer hipocaliemia. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A indapamida está estreitamente relacionada com os diuréticos tiazídicos que estão associados, durante o aleitamento, a redução ou mesmo supressão de leite.

Amlodipina

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.

Fertilidade

Comum ao perindopril e à indapamida:

Estudos de toxicidade reprodutiva mostraram ausência de efeito na fertilidade em ratos do sexo feminino e masculino (ver secção 5.3).

Amlodipina

Foram reportadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos relacionados com o efeito potencial da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo com ratos, foram detetados efeitos secundários na fertilidade dos ratos do sexo masculino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Triplixam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

O perindopril e a indapamida não têm influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas podem ocorrer em alguns doentes reações individuais relacionadas com a redução da pressão arterial.

A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes sentirem tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode estar comprometida

Como resultado a capacidade para conduzir e operar máquinas pode estar comprometida. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com perindopril, indapamida e amlodipina administrados separadamente são: hipocaliemia, tonturas, dor de cabeça, parestesia, sonolência, disgeusia, compromisso visual, diplopia, zumbidos, vertigens, palpitações, rubor, hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão), tosse, dispneia, alterações gastrointestinais (dor abdominal, obstipação, diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, alteração dos hábitos intestinais), prurido, erupção cutânea, exantema, espasmos musculares, inchaço dos tornozelos, astenia, edema e fadiga.

Tabela com a lista de reações adversas

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados durante o tratamento com perindopril, indapamida ou amlodipina sob a seguinte frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
Infeções infestações e	Rinite	Muito raro	-	Pouco frequente
Doenças endócrinas	Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Raro	-	-
Doenças do Sangue e Sistema Linfático	Eosinofilia	Pouco frequente*	-	-
	Agranulocitose	Muito raro	Muito raro	-
	Anemia aplástica	-	Muito raro	
	Pancitopenia	Muito raro	-	-
	Leucopenia (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro	Muito raro
	Neutropenia (ver secção 4.4)	Muito raro	-	-
	Anemia hemolítica	Muito raro	Muito raro	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Trombocitopenia	Muito raro	Muito raro	Muito raro
Doenças do Sistema Imunitário	Hipersensibilidade	-	Pouco frequente	Muito raro
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5)	Pouco frequente*	-	-
	Hipercaliemia reversível com descontinuação (ver secção 4.4)	Pouco frequente*	-	-
	Hiponatremia (ver secção 4.4)	Pouco frequente*	Pouco frequente	-
	Hipocloremia	-	Raro	-
	Hipomagnesemia	-	Raro	-
	Hiperglicemia	-	-	Muito raro
	Hipercalcemia	-	Muito raro	-
	Hipocaliemia (ver secção 4.4)	-	Frequente	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	-	-	Pouco frequente
	Alterações de humor (incluindo ansiedade)	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Depressão	Pouco frequente*	-	Pouco frequente
	Perturbações do sono	Pouco frequente	-	-
	Confusão	Muito raro	-	Raro
Doenças do Sistema Nervoso	Tonturas	Frequente	-	Frequente
	Dor de cabeça	Frequente	Raro	Frequente
	Parestesia	Frequente	Raro	Pouco frequente
	Sonolência	Pouco frequente*	-	Frequente
	Hipoestesia	-	-	Pouco frequente
	Disgeusia	Frequente	-	Pouco frequente
	Tremor	-	-	Pouco frequente
	Síncope	Pouco frequente*	Desconhecido	Pouco frequente
	Hipertonia	-	-	Muito raro

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Neuropatia periférica	-	-	Muito raro
	Alteração extrapiramidal (sintoma extrapiramidal)	-	-	Desconhecido
	AVC possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de elevado risco (ver secção 4.4)	Muito raro	-	-
	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (ver secções 4.3 e 4.4)	-	Desconhecido	
Afeções oculares	Compromisso visual	Frequente	Desconhecido	Frequente
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	-	Desconhecido	-
	Efusão coroidal	-	Desconhecido	-
	Diplopia	-	-	Frequente
	Miopia	-	Desconhecido	-
	Visão turva	-	Desconhecido	-
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos	Frequente	-	Pouco frequente
	Vertigem	Frequente	Raro	-
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequente*	-	Frequente
	Taquicardia	Pouco frequente*	-	-
	Angina de peito (ver secção 4.4)	Muito raro	-	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação auricular)	Muito raro	Muito raro	Pouco frequente
	Enfarte do miocárdio,	Muito raro	-	Muito raro

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de elevado risco (ver secção 4.4)			
	Torsades de pointes (potencialmente fatal) (ver secções 4.4 e 4.5)	-	Desconhecido	-
Vasculopatias	Afrontamento	Raro*	-	Frequente
	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão) (ver secção 4.4)	Frequente	Muito raro	Pouco frequente
	Vasculite	Pouco frequente*	-	Muito raro
	Fenómeno de Raynaud	Desconhecido	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse (ver secção 4.4)	Frequente	-	Pouco frequente
	Dispneia	Frequente	-	Frequente
	Broncospasma	Pouco frequente	-	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito raro	-	-
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequente	-	Frequente
	Obstipação	Frequente	Raro	Frequente
	Diarreia	Frequente	-	Frequente
	Dispepsia	Frequente	-	Frequente
	Náuseas	Frequente	Raro	Frequente
	Vómitos	Frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
	Secura de boca	Frequente	Raro	Pouco frequente
	Alteração dos hábitos intestinais	-	-	Frequente
	Hiperplasia gengival	-	-	Muito raro
	Pancreatite	Muito raro	Muito raro	Muito raro
	Gastrite	-	-	Muito raro
Hepatite	Muito raro	Desconhecido	Muito raro	

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
Afeções hepatobiliares	(ver secção 4.4)			
	Icterícia	-	-	Muito raro
	Função hepática deficiente	-	Muito raro	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequente	-	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Frequente	-	Pouco frequente
	Erupção maculopapular		Frequente	-
	Urticária (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Muito raro	Muito raro
	Angioedema (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Muito raro	Muito raro
	Alopecia	-	-	Pouco frequente
	Púrpura	-	Pouco frequente	Pouco frequente
	Descoloração cutânea	-	-	Pouco frequente
	Hiperidrose	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Exantema	-	-	Pouco frequente
	Fotossensibilidade	Pouco frequente*	Desconhecido (ver secção 4.4)	Muito raro
	Agravamento da psoríase	Raro	-	-
	Penfigóide	Pouco frequente*		
	Eritema multiforme	Muito raro	-	Muito raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muito raro	Muito raro
	Dermatite esfoliativa	-	-	Muito raro
	Necrólise epidérmica tóxica	-	Muito raro	Desconhecido
	Edema de Quincke	-	-	Muito raro
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	Frequente	-	Pouco frequente
	Inchaço dos tornozelos	-	-	Frequente
	Artralgia	Pouco frequente*	-	Pouco frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Fraqueza muscular	-	Desconhecido	
	Mialgia	Pouco frequente*	Desconhecido	Pouco frequente
	Rabdomiólise	-	Desconhecido	-
	Dor de costas	-	-	Pouco frequente
	Possível deterioração de lúpus eritematoso sistémico pré- existente	-	Desconhecido	-
	Doenças renais e urinárias	Alterações da mictúria	-	-
Nictúria		-	-	Pouco frequente
Polaciúria		-	-	Pouco frequente
Anúria/oligúria		Raro*	-	-
Insuficiência renal aguda		Raro	-	-
Insuficiência renal		Pouco frequente	Muito raro	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção eréctil	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
	Ginecomastia	-	-	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequente	-	Frequente
	Fadiga	-	Raro	Frequente
	Edema	-	-	Muito frequente
	Dor no peito	Pouco frequente*	-	Pouco frequente
	Dor	-	-	Pouco frequente
	Mal-estar	Pouco frequente*	-	Pouco frequente
	Edema periférico	Pouco frequente*	-	-
	Pirexia	Pouco frequente*	-	-
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	-	-	Pouco frequente
	Diminuição de peso	-	-	Pouco frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipina
	Aumento da ureia no sangue	Pouco frequente*	-	-
	Aumento da creatinina no sangue	Pouco frequente*	-	-
	Aumento da bilirrubina no sangue	Raro	-	-
	Aumento das enzimas hepáticas	Raro	Desconhecido	Muito raro
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito (ver secção 4.4)	Muito raro	-	-
	Electrocardiograma com QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)	-	Desconhecido	-
	Aumento da glicémia	-	Desconhecido	-
	Aumento do ácido úrico	-	Desconhecido	-
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Quedas	Pouco frequente*	-	-

* Frequência calculada a partir das notificações espontâneas dos acontecimentos adversos observados nos ensaios clínicos.

Descrição das reações adversas seleccionadas

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5 mg e 2,5 mg, a análise do potássio plasmático mostrou um efeito dose-dependente da indapamida:

- Indapamida 1.5mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos doentes e <3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2.5 mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos doentes e <3,2 mmol/l em 10% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos contactos abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com Triplixam no Homem.

Para a associação perindopril/indapamida,

Sintomas

O efeito mais provável em caso de sobredosagem é hipotensão, por vezes associado a náuseas, vómitos, câibras, tonturas, sonolência, confusão, oligúria que pode evoluir para anúria (devido a hipovolémia). Podem ocorrer alterações de hidrosalinas (níveis baixos de sódio e potássio).

Tratamento

As primeiras medidas a tomar consistem em eliminar rapidamente o produto(s) ingeridos através de lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, e em seguida restabelecer os fluidos e equilíbrio eletrolítico até regresso ao normal num centro especializado.

Se ocorrer hipotensão importante, pode ser tratada colocando o doente em decúbito com a cabeça baixa. Se necessário pode ser administrada por perfusão uma solução salina isotónica, ou pode ser usado qualquer outro método de expansão volémica.

O perindoprilato, a forma ativa do perindopril, pode ser dialisado (ver secção 5.2).

Para a amlodipina

A experiência com sobredosagem intencional no Homem é limitada.

Sintomas

Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode provocar vasodilatação periférica e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica incluindo choque fatal.

Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de líquidos) para manter a perfusão e o débito cardíaco podem ser fatores precipitantes.

Tratamento

A hipotensão clinicamente importante, devida a sobredosagem com amlodipina, requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, e vigilância do volume líquido circulante e do débito urinário.

Um vasoconstritor pode ajudar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a administração de carvão ativado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção da amlodipina. Dada a elevada ligação da amlodipina às proteínas do sangue não é provável que a diálise possa ser útil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.6. Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Outros. Código ATC: C09BX01.

Triplixam é uma associação de três anti-hipertensores com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão. O sal de arginina do perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, indapamida, um diurético clorosulfamiloado e amlodipina, um inibidor do fluxo dos íons de cálcio do grupo dihidropiridina.

As propriedades farmacológicas do Triplixam derivam das de cada um dos componentes administrados separadamente. Em adição, a associação perindopril/indapamida produz uma sinergia aditiva dos efeitos anti-hipertensores dos dois componentes.

Mecanismo de ação

Perindopril:

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina (IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma substância vasoconstritora; além disso a enzima estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal e estimula a degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora, em heptapéptidos inativos.

Isto resulta:

- numa redução na secreção de aldosterona,
- num aumento da atividade da renina plasmática, uma vez que a aldosterona já não exerce feedback negativo,
- numa redução na resistência periférica total com uma ação periférica no leito vascular e no rim, sem sais e retenção hídrica ou taquicardia reflexa, com tratamento crónico

A ação anti-hipertensiva do perindopril também ocorre em doentes com concentrações baixas ou normais de renina.

O perindopril atua através do seu metabolito ativo, perindoprilato. Os outros metabolitos estão inativos.

O perindopril reduz o trabalho do coração:

- através de um efeito vasodilatador nas veias, provavelmente causado por alterações no metabolismo das prostaglandinas: redução em pré-carga,
- através da redução da resistência periférica total: redução pós-carga.

Estudos realizados em doentes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- uma redução nas pressões de enchimento ventriculares esquerda e direita,
- uma redução na resistência vascular periférica total,
- um aumento no débito cardíaco e uma melhoria do índice cardíaco,

- um aumento do débito sanguíneo regional no músculo.
As provas de esforço também demonstraram melhoria.

Indapamida:

Indapamida é um derivado sulfonamídico com anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos. Indapamida inibe a reabsorção do sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária do sódio e dos cloretos e, em menor grau, a excreção do potássio e do magnésio, aumentando deste modo a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensora.

Amlodipina:

A amlodipina é um inibidor do fluxo iônico do cálcio do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos íons para as células cardíacas e da musculatura lisa vascular.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos farmacodinâmicos

Perindopril/indapamida:

Em doentes hipertensos, independentemente da idade, a associação perindopril/indapamida exerce um efeito anti-hipertenso dose-dependente na pressão arterial diastólica e sistólica na posição de decúbito ou de pé. Durante estudos clínicos, a administração concomitante de perindopril e indapamida produziram efeitos anti-hipertensivos de natureza sinérgica relativamente a cada um dos produtos administrados separadamente.

Perindopril:

Perindopril é ativo em todos os graus de hipertensão: ligeira a moderada ou grave. Observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica, em decúbito e em ortostatismo.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre 4 e 6 h após uma toma única e mantém-se pelo menos durante 24h.

O bloqueio residual da enzima de conversão às 24h é elevado, aproximadamente 80%. Em doentes que respondem, a normalização da pressão sanguínea é obtida ao fim de um mês de tratamento e mantém-se sem taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não é acompanhada de efeito “rebound” na hipertensão.

Perindopril tem propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade dos grandes troncos arteriais, corrige alterações histomorfométricas na resistência das artérias e produz uma redução na hipertrofia ventricular esquerda.

Se necessário, a adição dum diurético tiazídico provoca uma sinergia aditiva.

A associação dum inibidor da enzima de conversão da angiotensina com um diurético tiazídico diminui o risco de hipocaliemia associada ao diurético isolado.

Indapamida:

A indapamida em monoterapia, tem um efeito anti-hipertensor que se prolonga por 24h. Este efeito manifesta-se com doses em que as propriedades diuréticas são mínimas.

A sua atividade anti-hipertensiva é proporcional a uma melhoria da “compliance” arterial e a uma redução das resistências periféricas totais e arteriolares.

Indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando a dose do diurético tiazídico e análogos é excedida, o efeito anti-hipertensor permanece num “plateau”, ao passo que os efeitos indesejáveis continuam a aumentar. Se o tratamento não for efetivo, a dose não deve ser aumentada.

Por outro lado, foi demonstrado, a curto, médio e longo prazo em doentes hipertensos, que a indapamida:

- não tem efeito sobre o metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL,
- não tem efeito sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, mesmo em doentes diabéticos hipertensos.

Amlodipina:

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina, mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Como a frequência cardíaca permanece estável, o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio são reduzidos.
- O mecanismo de ação da amlodipina envolve provavelmente a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como nas regiões isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu uso em doentes com asma, diabetes e gota.

Eficácia e segurança clínicas

O Triplixam não foi estudado na morbidade e na mortalidade.

Perindopril/indapamida:

PICXEL, um estudo controlado, multicêntrico, randomizado, duplamente cego avaliou por ecocardiografia o efeito da associação perindopril/indapamida versus enalapril em monoterapia, na hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

No estudo PICXEL, os doentes hipertensos com HVE (definida como índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) > 120 g/m² no homem e IMVE > 100 g/m² na mulher) foram aleatoriamente tratados com perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg ou 10 mg de enalapril uma vez um dia, durante um ano. A dose foi adaptada de acordo com o controle da pressão arterial, até 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) e 2,5 mg indapamida ou 40 mg de enalapril uma vez por dia. Apenas 34% dos indivíduos tratados permaneceu com perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (versus 20%, com enalapril 10 mg).

No final do tratamento e para toda a população em estudo, o IMVE diminuiu mais significativamente no grupo do perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) do que no grupo do enalapril (-1,1 g/m²). A diferença entre os grupos em relação ao IMVE foi de -8,3 (95% CI (- 11,5, -5,0), p <0,0001).

O melhor efeito sobre o IMVE foi atingido com a dose perindopril 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina)/ indapamida 2,5 mg.

Relativamente à pressão arterial, as diferenças médias estimadas entre os diferentes grupos da população foi de -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p <0,0001) para a pressão arterial sistólica e de

-2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), P = 0,0004) para a pressão arterial diastólica, a favor do grupo do perindopril/indapamida.

O estudo ADVANCE foi um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, com desenho fatorial 2x2 realizado com o objetivo de determinar os benefícios da redução da Pressão Arterial com a associação fixa perindopril/indapamida vs placebo além da terapêutica standard atual (comparação em dupla-ocultação) e da estratégia intensiva de controle glicêmico baseada em gliclazide LM (HbA1c alvo de 6.5% ou inferior) vs controle glicêmico standard (desenho PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*]) em eventos macrovasculares e microvasculares em diabéticos tipo 2.

O *endpoint* primário foi um composto de eventos macrovasculares major (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal) e microvasculares (nefropatia recente ou deterioração e doença ocular).

Além disso, 11 140 diabéticos tipo 2 (valores médios: 66 anos de idade, IMC 28 kg/m², 8 anos de duração de diabetes, HbA1c 7.5% e PAS/PAD 145/81 mmHg) estiveram envolvidos no estudo. Entre eles, 83% eram hipertensos, 32% e 10% apresentavam antecedentes de doença macro e microvasculares respectivamente e 27% apresentavam microalbuminúria. As terapêuticas concomitantes incluíram anti-hipertensores (75%), anti-lipidemiantes (35% principalmente estatinas 28%), aspirina ou outros antiplaquetários (47%).

No seguimento de um período de inclusão de 6 semanas à associação perindopril/indapamida e ao tratamento antidiabético habitual, os doentes foram aleatoriamente atribuídos a placebo (n=5571) ou à associação perindopril/indapamida (n=5569).

Após uma duração média de 4,3 anos, o tratamento com a associação perindopril/indapamida resultou numa redução significativa do risco relativo em 9 % no *endpoint* primário (95%CI [0.828;0.996], p=0.041).

Este benefício foi induzido por uma redução significativa do risco de 14 % na mortalidade total (95%CI [0.75;0.98], p=0.025), de 18% na mortalidade cardiovascular (95%CI [0.68;0.98], p=0.027) e de 21% nos eventos renais totais (95%CI [0.74;0.86], p<0.001) no grupo perindopril/indapamida comparativamente com o grupo placebo.

No subgrupo de interesse de doentes hipertensos, existe uma redução de risco relativo de 9 % nos eventos macrovasculares e microvasculares compostos no grupo tratado com a associação perindopril/indapamida comparativamente com o grupo placebo (95%IC [0.82;1.00], p=0.052).

Foi registada igualmente uma redução do risco significativa de 16 % na mortalidade total (95%IC [0.73;0.97], p=0.019), de 20 % na mortalidade cardiovascular (95%IC [0.66;0.97], p=0.023) e de 20 % nos eventos renais totais (95%IV [0.73;0.87], p<0.001) no grupo tratado com a associação perindopril/indapamida comparativamente com o grupo placebo.

Os benefícios da intervenção na redução da PA foram independentes dos observados com a terapêutica intensiva de redução da glicémia.

Amlodipina:

Foi realizado um estudo de morbi-mortalidade, randomizado, em dupla ocultação, denominado *The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) com o objetivo de comparar terapêuticas mais recentes, nomeadamente amlodipina 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou o lisinopril 10-40 mg/dia (IECA) como tratamentos de primeira linha, relativamente a uma terapêutica com um diurético tiazídico, a clortalidona 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram randomizados um total de 33 357 doentes hipertensos com 55 anos ou mais que foram seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional para a doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral (> 6 meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda

diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos correntes (21,9%).

O parâmetro de avaliação primário consistiu num combinado de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no parâmetro de avaliação primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clorotalidona: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p= 0,65. Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência da insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um parâmetro de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo amlodipina em relação ao grupo clorotalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). No entanto não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada na amlodipina e a terapêutica baseada na clorotalidona, RR 0,96 (95%CI [0,89-1,02] p=0,20).

Informações do estudo clínico sobre duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dois grandes estudos aleatorizados controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) avaliaram o uso concomitante de um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes *mellitus* tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgãos-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi realizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos demonstraram não existir efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercaliemia, lesão renal aguda e /ou hipotensão, em comparação com a monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas similares, estes resultados também são relevantes para outros IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um IECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular, ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de acontecimentos adversos. A morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e os acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

População pediátrica:

Não existem dados disponíveis com Triplixam em crianças.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Triplixam em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Triplixam:

A coadministração de perindopril/indapamida e amlodipina não altera as suas propriedades farmacocinéticas por comparação com a administração separada.

Perindopril:

Absorção e biodisponibilidade

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora. (perindopril é um pró-fármaco e o perindoprilato o metabolito ativo).

A semivida plasmática do perindopril é de 1 hora.

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, logo a sua biodisponibilidade, perindopril arginina deve ser administrado por via oral, numa toma diária única, antes da refeição

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 0,2 l/Kg para a forma livre do perindoprilato. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima de conversão da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Biotransformação

O perindopril é um pró-fármaco. 27% da dose de perindopril administrada atinge a circulação sanguínea como perindoprilato, metabolito ativo. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz 5 metabolitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

Eliminação

O perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração livre é de aproximadamente 17 horas, resultando num estado estável em 4 dias.

Linearidade/não linearidade

Foi demonstrada uma relação linear entre a dose de perindopril e a sua exposição plasmática.

Populações especiais

- *Idosos*: a eliminação do perindoprilato é reduzida nos idosos, e também em doentes com insuficiência cardíaca ou renal.

- *Insuficiência renal*: É desejável um ajuste da dose com insuficiência renal dependendo do grau de compromisso (depuração de creatinina).

- *Em caso de diálise*: a depuração do perindoprilato é igual a 70 mL/min.

- *Em doentes com cirrose*: A farmacocinética do perindopril é modificada, a depuração hepática da molécula é reduzida para metade. Contudo, a quantidade de perindoprilato formada não é reduzida e conseqüentemente não são necessários ajustes de dosagem (ver secções 4.2 e 4.4).

Indapamida:

Absorção

A indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo.

O pico plasmático máximo é atingido em humanos aproximadamente uma hora após administração oral do produto.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é 79%.

Metabolismo e Eliminação

A semivida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 h (média 18h). As administrações repetidas não provocam acumulação. A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%) sob forma de metabolitos inativos.

Populações especiais

A farmacocinética não é alterada em doentes com insuficiência renal.

Amlodipina:

Absorção e Biodisponibilidade

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%.

A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/Kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante liga-se às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo excretados na urina 10% da amlodipina e 60% dos metabolitos.

Eliminação

A semivida de eliminação plasmática terminal é cerca de 35-50 horas e é consistente com a dose de uma toma única diária.

Populações especiais

- *Utilização em idosos:* o tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida diminuir o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação nos doentes idosos. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

- *Utilização em doentes com afeção hepática:* A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Doentes com insuficiência hepática diminuíram a depuração da amlodipina com um consequente aumento da semivida e da AUC em aproximadamente 40-60%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Perindopril:

Em estudos de toxicidade crónica oral (ratos e macacos), o órgão atingido é o rim, com alterações reversíveis.

Em estudos *in vitro* e *in vivo* não foi observada mutagenicidade.

Os estudos de toxicidade reprodutiva (ratos, ratinhos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os IECAs, enquanto classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal, provocando morte fetal e efeitos congénitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós natal.

Não se observou carcinogenicidade em estudos a longo termo, em ratos e ratinhos.

A fertilidade não foi afetada quer em ratos macho quer fêmea.
Não se observou carcinogenicidade em estudos a longo termo, em ratos e ratinhos.

Indapamida:

As doses mais elevadas administradas oralmente a diferentes espécies animais (40 a 8000 vezes a dose terapêutica), têm demonstrado uma exacerbação das propriedades diuréticas da indapamida. Os principais sintomas da intoxicação durante estudos de toxicidade aguda com indapamida administrada por via intravenosa ou intraperitoneal foram relacionados com a ação farmacológica da indapamida, ou seja, bradipneia e vasodilatação periférica.

A indapamida demonstrou não possuir propriedades mutagénicas e cancerígenas.

Os estudos em animais não demonstraram embriotoxicidade ou teratogenicidade no rato, ratinho e coelho.

A fertilidade não foi afetada quer em ratos macho quer fêmea.

Perindopril/indapamida:

A associação perindopril/indapamida tem uma toxicidade ligeiramente mais elevada que a dos seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potenciadas no rato. Contudo, a associação provoca uma toxicidade gastrointestinal no cão e os efeitos tóxicos na mãe parecem estar aumentados nos ratos (comparativamente ao perindopril).

Apesar disso, estes efeitos adversos aparecem em doses correspondendo a uma grande margem de segurança comparativamente às doses usadas em terapêuticas.

Os estudos pré-clínicos realizados separadamente com perindopril e indapamida não mostraram potencial genotóxico, carcinogénico ou teratogénico.

Amlodipina:

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátidos maduros e células de Sertoli.

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Mistura de carbonato de cálcio e amido: Carbonato de cálcio 90%, Amido de milho pré-gelificado 10%

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose sódica (E468)

Estearato de magnésio (E572)

Sílica coloidal anidra

Amido pré-gelificado

Revestimento:

Glicerol (E422)

Hipromelose 6mPa.s (E464)

Macrogol 6000

Estearato de magnésio (E572)

Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Para o recipiente de 28 e 30 comprimidos revestidos por película, após a primeira abertura a validade é de 30 dias.

Para o recipiente de 100 comprimidos revestidos por película, após a primeira abertura a validade é de 100 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10, 28 ou 30 comprimidos revestidos em recipiente de polipropileno equipado com um regulador de saída de comprimidos em polietileno de baixa densidade e tampa de polietileno de baixa densidade contendo um excicante.

100 comprimidos revestidos em recipiente de polipropileno equipado com um regulador de saída de comprimidos em polietileno de baixa densidade e tampa de polietileno de baixa densidade contendo um excicante.

Caixa de 10, 28, 30, 60 (2 recipientes de 30 comprimidos), 84 (3 recipientes de 28 comprimidos), 90 (3 recipientes de 30 comprimidos), 100, 120 comprimidos (4 recipientes de 30 comprimidos), 500 comprimidos (5 recipientes de 100 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Triplixam 5mg/1,25mg/5mg comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5616024 – 10 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595517 – 30 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595525 – 60 comprimidos revestidos por película

Triplixam 5mg/1,25mg/10mg comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5616032 – 10 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595657 – 30 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595665 – 60 comprimidos revestidos por película

Triplixam 10mg/2,5mg/5mg comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5616073 – 10 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5615950 – 30 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5615968 – 60 comprimidos revestidos por película

Triplixam 10mg/2,5mg/10mg comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5616107 – 10 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595822 – 30 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5595830 – 60 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 2 de Julho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO