

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Triveram 10 mg + 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película  
[Triveram 20 mg + 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película]  
[Triveram 20 mg + 10 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película]  
[Triveram 20 mg + 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película]  
[Triveram 40 mg + 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película]

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10,82 mg de atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 10 mg de atorvastatina, 5 mg de perindopril arginina equivalente a 3,40 mg de perindopril e 6,94 mg de amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina.

[Cada comprimido contém 21,64 mg de atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg de atorvastatina, 5 mg de perindopril arginina equivalente a 3,40 mg de perindopril e 6,94 mg de amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina.]

[Cada comprimido contém 21,64 mg de atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina equivalente a 6,79 mg de perindopril e 6,94 mg de amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina.]

[Cada comprimido contém 21,64 mg de atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina equivalente a 6,79 mg de perindopril e 13,87 mg de amlodipina besilato equivalente a 10 mg de amlodipina.]



[Cada comprimido contém 43,28 mg de atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 40 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina equivalente a 6,79 mg de perindopril e 13,87 mg de amlodipina besilato equivalente a 10 mg de amlodipina.]


Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada 27,46 mg (contém 26,09 mg de lactose), para o Triveram 10 + 5 + 5 mg, 54,92 mg (contém 52,17 mg de lactose) para o Triveram 20 + 5 + 5 mg, 20 + 10 + 5 mg e 20 + 10 + 10 mg, e 109,84 mg (contém 104,35 mg de lactose) para o Triveram 40 + 10 + 10 mg.



Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Triveram 10 + 5 + 5 mg: Comprimidos revestidos por película amarelos, redondos com 7 mm de diâmetro, com um raio de curvatura de 25 mm, gravados com “1” numa face e  na outra face.  
[Triveram 20 + 5 + 5 mg: Comprimidos revestidos por película amarelos, redondos com 8,8 mm de diâmetro, com um raio de curvatura de 32 mm, gravados com “2” numa face e  na outra face.]

[Triveram 20 + 10 + 5 mg: Comprimidos revestidos por película amarelos, quadrados com 9 mm de lado, com um raio de curvatura de 16 mm, gravados com “3” numa face e  na outra face.]

[Triveram 20 + 10 + 10 mg: Comprimidos revestidos por película amarelos, oblongos com 12,7 mm de comprimento e 6,35 mm de largura, gravados com “4” numa face e  na outra face.]  
[Triveram 40 + 10 + 10 mg: Comprimidos revestidos por película amarelos, oblongos com 16 mm de comprimento e 8 mm de largura gravados com “5” numa face e  na outra face.]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Triveram está indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial e/ou da doença arterial coronária estável, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia mista, como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com atorvastatina, perindopril e amlodipina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da associação fixa, mas como produtos separados.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A posologia usual é de 1 comprimido diário.

A associação fixa não é adequada para terapêutica inicial.  
Se for necessária uma mudança de posologia, a titulação deve ser feita com os componentes individuais.

#### *Tratamento concomitante com outros medicamentos (ver secções 4.4 e 4.5)*

Nos doentes em tratamento com os agentes antivirais elbasvir/grazoprevir para a hepatite C ou letermovir para a profilaxia da infeção por citomegalovírus concomitantemente com Triveram, a dose de atorvastatina no Triveram não deverá exceder 20 mg/dia.

Não se recomenda a utilização de Triveram em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina.

#### *Compromisso renal (ver secção 4.4)*

Triveram pode ser administrado a doentes com depuração da creatinina  $\geq 60$  ml/min. e não é adequado para doentes com depuração da creatinina  $< 60$  ml/min. Nestes doentes, recomenda-se uma titulação individual da dose com os monocomponentes.

#### *Idosos (ver secções 4.4 e 5.2)*

Os doentes idosos podem ser tratados com Triveram de acordo com a função renal.

#### *Compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2)*

Triveram deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático. Triveram está contraindicado em doentes com doença hepática ativa.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Triveram em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por isso, não se recomenda o uso em crianças e adolescentes.

### Modo de administração

Via oral.

O comprimido de Triveram deve ser tomado como dose única uma vez por dia, de manhã antes de uma refeição.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer outro IECA ou derivados da dihidropiridina ou estatina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.;
- Doença hepática ativa ou aumento inexplicável e persistente das transaminases séricas que excedam 3 vezes o limite superior dos valores normais;
- Durante a gravidez, enquanto estiver a amamentar e em mulheres em idade fértil que não usem medidas contraceptivas apropriadas (ver secção 4.6.);
- Em doentes tratados concomitantemente com os agentes antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C;
- Hipotensão grave;
- Choque (incluindo choque cardiogénico);
- Obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (por ex. cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e grau elevado de estenose aórtica);
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) associado a uma terapêutica prévia com IECAs;
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Uso concomitante de Triveram com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1);
- Uso concomitante com sacubitril / valsartan, Triveram 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**

**Advertências e precauções especiais relacionadas com a atorvastatina, o perindopril e a amlodipina são aplicáveis ao Triveram**

#### Compromisso hepático:

Devido ao componente atorvastatina em Triveram, devem ser realizados periodicamente testes à função hepática.

Nos doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática deverão ser efetuados testes da função hepática. Os doentes que apresentem aumentos dos níveis das transaminases devem ser monitorizados até à resolução das alterações. Se persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo dos valores normais, recomenda-se a redução da dose da atorvastatina usando os componentes individuais ou a descontinuação da atorvastatina (ver secção 4.8). Triveram deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história de doença hepática.

Os IECAs têm sido associados raramente a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com Triveram que desenvolvam icterícia ou aumento

significativo das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com Triveram e receber acompanhamento médico apropriado (ver secção 4.8).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais elevados em doentes com insuficiência hepática; não foram estabelecidas recomendações de dosagem. Pode ser necessária a monitorização cuidadosa em doentes tratados com Triveram e que sofram de insuficiência hepática grave.

Tendo em consideração o efeito da atorvastatina, perindopril e amlodipina, Triveram está contraindicado em doentes com doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior dos valores normais. Triveram deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático e em doentes que consomem quantidades substanciais de álcool e /ou têm uma história de doença hepática. Se for necessária uma mudança de posologia, a titulação deverá ser feita com os componentes individuais.

#### Efeitos músculo-esqueléticos:

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, pode em raras situações, afetar o músculo esquelético e causar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise, uma condição que potencialmente pode colocar vida em perigo, caracterizada pelo aumento significativo dos níveis de creatina quinase (CK) (> 10 vezes o limite superior normal), mioglobinemia e mioglobulinúria, podendo causar insuficiência renal.

Têm sido notificados muito raramente casos de miopatia necrosante imunomediada (IMNM), durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM caracteriza-se clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada — que persistem apesar da descontinuação do tratamento com estatinas — por anticorpos anti-HMG CoA redutase positivos e por melhoria com agentes imunossupressores.

#### *Determinação da Creatina quinase:*

Os valores de creatina quinase (CK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados no início do tratamento (> 5 vezes o Limite Superior Normal), os níveis devem voltar a ser determinados 5 a 7 dias mais tarde para confirmação dos resultados.

#### *Antes do tratamento:*

A atorvastatina deve ser prescrita com precaução a doentes com fatores de predisposição para rabdomiólise. O nível da CK deve ser medido antes de se iniciar um tratamento com estatina nas situações seguintes:

- Insuficiência renal
- Hipotireoidismo
- Antecedente pessoal ou hereditário de alterações musculares
- Antecedente toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato
- Antecedente de doença hepática e/ou consumo de quantidades substanciais de álcool
- Em idosos (idade >70 anos), a necessidade de medir a CK deve ser considerada de acordo com a presença de outros fatores de predisposição para rabdomiólise.
- Situações em que podem ocorrer aumentos nos níveis plasmáticos, tais como interações (ver secção 4.5) e em populações especiais incluindo subpopulações genéticas (ver secção 5.2).

Em tais situações, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício e recomenda-se monitorização clínica.

Se os níveis da CK no início estiverem significativamente elevados (> a 5 vezes o nível normal) o tratamento não deve ser iniciado.

*Durante o tratamento:*

Os doentes deverão ser informados para relatar de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhadas de mal-estar ou febre.

Se tais sintomas ocorrerem durante o tratamento com Triveram, deverão ser determinados nestes doentes os níveis de CK. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.

Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CK se encontrem elevados mas  $\leq 5$  vezes ao limite superior normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.

Se os sintomas desaparecerem e os valores de CK voltarem ao normal, poderá considerar-se a reintrodução da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com monitorização rigorosa.

O Triveram deve ser interrompido imediatamente, se ocorrer um aumento clinicamente significativo dos níveis de CK (> 10 vezes o limite superior normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

*Tratamento concomitante com outros medicamentos:*

Devido ao componente atorvastatina, o risco de rabdomiólise está aumentado quando o Triveram é administrado concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da atorvastatina, como os inibidores potentes do CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo, a ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). O risco de miopatia também poderá estar aumentado com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fíbrico, antivirais para o tratamento da hepatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ou ezetimiba. Se possível, deverão ser consideradas outras terapêuticas (que não interajam) em alternativa a estes medicamentos.

Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com o Triveram é necessária, devem ser cuidadosamente considerados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante. Quando os doentes estão a tomar medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de atorvastatina, recomenda-se a dose de atorvastatina mais baixa. Adicionalmente, no caso dos inibidores potentes do CYP3A4, deve ser considerada uma dose inicial de atorvastatina mais baixa e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver secção 4.5).

O Triveram, devido a conter atorvastatina, não deve ser coadministrado com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos 7 dias seguintes após ter parado o tratamento com ácido fusídico. Em doentes em que a utilização sistémica de ácido fusídico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns fatais) em doentes a tomar ácido fusídico e estatinas em combinação (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente, se sentir algum sintoma de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade ao toque.

A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, em que a terapêutica sistémica prolongada com ácido fusídico é necessária, p. ex., no tratamento de infeções graves, a necessidade da coadministração de

Triveram e ácido fusídico apenas deve ser considerada numa base caso a caso e sob supervisão médica apertada.

#### Doença pulmonar intersticial:

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente em tratamento de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com Triveram deverá ser descontinuada.

#### Diabetes Mellitus:

Algumas evidências sugerem que as estatinas, como classe farmacológica podem aumentar a glicemia e em alguns doentes com elevado risco de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é no entanto, compensado pela redução do risco vascular com estatinas e portanto, não deve ser razão para suspensão do tratamento com Triveram. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) quando tratados com Triveram devem ser monitorizados, tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as normas de orientação nacionais.

Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controlo da glicemia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com medicamentos contendo um IECA, tal como o Triveram (ver secção 4.5).

#### Insuficiência cardíaca:

O Triveram deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca. Num estudo a longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), a notificação da incidência de edema pulmonar foi superior no grupo tratado com amlodipina comparativamente do que no grupo tratado com placebo (ver secção 5.1). Os medicamentos contendo bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de futuros acontecimentos cardiovasculares e de mortalidade.

#### Hipotensão:

Os IECAs, tais como o perindopril, podem causar diminuição da pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada e a sua ocorrência é mais provável em doentes com depleção de volume, por exemplo por terapêutica diurética, dieta com restrição em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou quem tenha hipertensão grave renina-dependente (ver secções 4.5 e 4.8). Foi observada hipotensão sintomática, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não a insuficiência renal. Esta situação é mais provável de ocorrer nos doentes em estadios mais graves de insuficiência cardíaca, conforme refletido no uso de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou compromisso da função renal. Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, o início do tratamento e o ajuste da dose deve ser rigorosamente monitorizado (ver secção 4.8). As mesmas considerações são aplicadas aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito e se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para doses adicionais, que podem ser

administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após aumento da volémia.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca congestiva que têm pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial sistémica com o perindopril. Este efeito é esperado e geralmente não é um motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Triveram pode ser necessária.

#### Estenose das válvulas aórtica e mitral:

Tal como com outros medicamentos que contêm IECAs, como o perindopril, Triveram deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral ou estenose aórtica significativa, que não de grau elevado. O uso de Triveram está contraindicado em doentes com obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (ver secção 4.3).

#### Transplante renal:

Não há experiência sobre a administração de perindopril arginina em doentes com transplante renal recente.

#### 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 a função renal pode ocorrer com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

#### Compromisso renal:

Triveram pode ser administrado em doentes com depuração da creatinina  $\geq 60$  mL/min, e não é adequado para doentes com depuração da creatinina  $<60$  mL/min (compromisso renal moderado a grave). Nestes doentes, recomenda-se uma titulação da dose individual com os monocomponentes.

A monitorização de rotina do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal para doentes com compromisso renal (ver secção 4.8).

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão após o início da terapia com IECAs, tais como o perindopril, pode causar alguma deterioração adicional na função renal. Nesta situação tem sido reportado casos de insuficiência cardíaca aguda, normalmente reversível.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia e creatinina séricas, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal.

Alguns doentes hipertensos sem aparente doença renal vascular preexistente, apresentaram aumentos da ureia no sangue e da creatinina sérica, normalmente não significativos e transitórios, especialmente quando o perindopril foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com compromisso renal pré-existente. Pode ser necessário reduzir a dosagem e/ou descontinuar quer o diurético quer o Triveram.

A amlodipina pode ser administrada nas doses normais em doentes com insuficiência renal. Alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão relacionadas com o grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável.

O efeito da associação Triveram não foi testado em doentes com insuficiência renal. As doses de Triveram devem respeitar as doses recomendadas dos componentes individuais quando tomados em separado.

#### Doentes hemodialisados:

Têm sido notificadas reações anafiláticas em doentes hemodialisados com membranas de alto fluxo, e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes doentes deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

#### Hipersensibilidade/Angioedema:

Foi reportado raramente em doentes tratados com um IECA, incluindo o perindopril, angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.8). Isto pode acontecer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, o Triveram deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada e continuada até ao completo desaparecimento dos sintomas. Nas situações em que o edema está confinado à face e aos lábios, a evolução é geralmente resolvida 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, que possa provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de emergência. Este pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas livres. O doente deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa resolução dos sintomas.

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

Foi reportado raramente angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); nalguns casos não existia angioedema facial prévio e os níveis da esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por métodos complementares de diagnóstico incluindo TAC abdominal, ecografia ou por cirurgia e os sintomas desapareceram após interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos doentes sob IECAs e que apresentem dor abdominal e estejam a ser tratados com Triveram.

A associação 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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

#### Reações anafiláticas durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Foram relatados, raramente, casos de doentes que sofreram reações anafiláticas, com risco de vida, ao receberem IECAs durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o IECA antes de cada aférese.

#### Reações anafiláticas durante a dessensibilização:



Doentes tratados com medicamentos contendo IECAs, tal como o Triveram, durante o tratamento de dessensibilização (p. ex.: com veneno de himenópteros) sofreram reações do tipo anafilático. Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os IECAs foram interrompidos temporariamente mas, no entanto, reapareceram após readministração inadvertida.

#### 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. Triveram deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma associação destes fatores de risco, especialmente em caso de compromisso pré-existente da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se Triveram 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).

#### Raça:

Os IECAs causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Triveram, que contém o IECA perindopril, pode ser menos eficaz na diminuição da pressão arterial em doentes de raça negra do que nos de raça não negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estadios de renina baixa na população hipertensa de raça negra.

#### Tosse:

A tosse tem sido notificada com o uso de IECAs. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por um IECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse, em doentes tratados com Triveram.

#### Cirurgia/Anestesia:

Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com medicamentos com potencial hipotensor, Triveram pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer hipotensão e for considerado ser devida a este mecanismo, pode ser corrigida por aumento da volémia.

#### Hipercaliemia:

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo 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. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem os doentes com insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex.: espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e ainda os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal pode provocar um aumento

significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar arritmias graves, 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. Se o uso concomitante de Triveram com algum dos medicamentos atrás mencionados for considerado apropriado, devem ser usados com precaução e com uma monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

Associação com lítio:

Não é recomendada a associação de lítio e medicamentos contendo perindopril, tais como o Triveram (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 diminui a função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, não se recomenda o duplo bloqueio do SRAA através da utilização combinada de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica com duplo bloqueio é considerada absolutamente necessária, esta apenas deve ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a monitorização frequente e rigorosa da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

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

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.

Excipientes:

Este medicamento contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar Triveram.

Nível de sódio

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

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os dados de estudos clínicos demonstram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado ao aumento da frequência de eventos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia, diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente com a utilização de um único medicamento que atua no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com Triveram e outros medicamentos, embora alguns estudos tenham sido realizados com atorvastatina, perindopril e amlodipina separadamente. Os resultados destes estudos são apresentados abaixo.

*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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver seção 4.4).

*Medicamentos que induzem hipercaliemia*

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Triveram. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio (p. ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina- II, AINEs, heparinas, imunossupressores, tais 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 associação de Triveram com estes medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia. Portanto, a combinação de Triveram 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.

*Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3):*

Componente	Interação conhecida com o medicamento	Interação com outros medicamentos
Perindopril	Aliscireno	A terapia concomitante com Triveram e aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), devido ao risco de hipercaliemia, agravamento da função renal e aumento da morbilidade 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 alto fluxo (por exemplo, membranas de poliacrilonitrilo) 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.

Atorvastatina	Glecaprevir/pibrentasvir	A terapia concomitante com Triveram é contraindicada devido a um risco aumentado de miopatia.

*Utilização concomitante não recomendada (ver secção 4.4):*

Componente	Interação conhecida com o medicamento	Interação com outros medicamentos
Atorvastatina	Inibidores potentes do CYP3A4	<p>A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (P-gp) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que têm um potencial elevado para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fíbrico e ezetimiba (ver secções 4.3 e 4.4)</p> <p>Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado da concentração de atorvastatina. A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, alguns antivirais utilizados no tratamento da hepatite C (por exemplo, elbasvir/grazoprevir) e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) com Triveram deve ser evitada, se possível. Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com Triveram não pode ser evitada, devem ser consideradas as doses mais baixas de atorvastatina no Triveram e recomenda-se uma</p>

		adequada monitorização clínica destes doentes (ver Tabela 1).
Perindopril	Aliscireno	Em doentes que não os diabéticos ou insuficientes renais, não é recomendado o tratamento concomitante com Triveram e aliscireno.
	Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueadores 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, tal como o perindopril no Triveram, 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 individuais com monitorização cuidadosa da função renal, níveis de potássio e pressão arterial.
	Estramustina	Risco de efeitos indesejáveis tais como edema angioneurótico (angioedema).
	Lítio	Foram notificados durante a administração concomitante de lítio e IECAs aumentos reversíveis das concentrações séricas e toxicidade. A associação de Triveram com lítio não é recomendada, mas se a associação for necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4)
	Diuréticos poupadores do potássio (p. ex. triamtereno, amilorida, esplerenona, espironolactona), sais de potássio	Estes medicamentos são conhecidos por induzir hipercaliemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercaliemicos aditivos). A combinação do Triveram 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 e creatinina.
Amlodipina	Dantroleno (perfusão)	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que a administração concomitante de medicamentos contendo bloqueadores dos canais de cálcio tal como o Triveram, seja evitada em doentes

		suscetíveis de hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.
Atorvastatina/ Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	Não é recomendada a co-administração de grandes quantidades de sumo de toranja e atorvastatina (ver Tabela 1).  Não é recomendada a administração de Triveram, contendo amlodipina, com toranja ou sumo de toranja, uma vez que em alguns doentes a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar, provocando um aumento dos efeitos na descida da pressão arterial.

*Utilização concomitante que requer cuidados especiais:*

Componente	Interação conhecida com o medicamento	Interação com outros medicamentos
Atorvastatina	Inibidores moderados do CYP3A4	Os inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo e fluconazol) podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina (ver Tabela 1). Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em combinação com estatinas. Não foram efetuados estudos de interação para avaliar os efeitos da amiodarona ou do verapamilo na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamilo são conhecidos por inibirem a atividade do CYP3A4 e a administração concomitante com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica do doente quando utilizada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar o tratamento ou após o ajuste de dose do inibidor.
	Indutores do CYP3A4	A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A (por exemplo, efavirenz, rifampicina, hipericão) pode originar reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver tabela 1). Devido ao duplo mecanismo de interação da rifampicina (indução do citocromo P450 3A e inibição do transportador de captação hepático OATP1B1), é recomendada a toma simultânea de Triveram com rifampicina, na medida em que a toma de atorvastatina com atraso após a toma da rifampicina

		tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos é, no entanto, desconhecido e caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, para controlo da eficácia.
	Digoxina	Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário aumentaram ligeiramente (ver tabela 2). Os doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.
	Ezetimiba	A utilização isolada de ezetimiba está associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise. O risco destes acontecimentos pode, portanto, estar aumentado na utilização concomitante de ezetimiba e atorvastatina. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes.
	Ácido Fusídico	O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração sistémica e concomitante de ácido fusídico com estatinas. O mecanismo desta interação (quer seja farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambos) é ainda desconhecido. Foram reportados casos de rabdomiólise (incluindo alguns fatais), em doentes a receber esta combinação. Se o tratamento sistémico com ácido fusídico for necessário, o tratamento com Triveram deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico (ver secção 4.4).
	Gemfibrozil / derivados do ácido fíbrico	A utilização isolada de fibratos está ocasionalmente associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise (ver tabela 1). O risco destes acontecimentos pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fíbrico e atorvastatina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve utilizar-se a dose mais baixa possível de atorvastatina no Triveram para alcançar o objetivo terapêutico e os doentes devem ser adequadamente monitorizados (ver secção 4.4).
	Inibidores de transporte	Os inibidores das proteínas de transporte (por exemplo ciclosporina, letermovir) podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O

		<p>efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose e a monitorização da eficácia clínica (ver Tabela 1).</p> <p>Não se recomenda a utilização de Triveram em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.4).</p>
	Varfarina	<p>Num estudo clínico em doentes a receber terapêutica crónica com varfarina, a administração concomitante de atorvastatina 80 mg por dia com varfarina causou uma ligeira diminuição de cerca de 1,7 segundos no tempo de protrombina durante os primeiros 4 dias de tratamento, o qual normalizou após 15 dias de tratamento com atorvastatina. Apesar de serem muito raros os casos notificados de interação clinicamente significativa com anticoagulantes, nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar o Triveram e de modo frequente durante a terapêutica inicial, de modo a garantir que não ocorrem alterações significativas no tempo de protrombina. Depois de alcançado um tempo de protrombina estável, os tempos de protrombina podem ser monitorizados nos intervalos geralmente recomendados para doentes com anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deverá ser repetido. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.</p>
Perindopril	Antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais):	<p>Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais) pode causar um aumento do efeito de diminuição da glicémia com risco de hipoglicémia. Esse fenómeno parece ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal. O controlo da glicemia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento.</p>
	Baclofeno	<p>Aumento do efeito anti-hipertensor. Monitorização da pressão sanguínea e, se necessário, adaptar a dose do anti-hipertensor.</p>



	Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo ácido acetilsalicílico $\geq$ 3g/dia:	Quando IECAs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (isto é, ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de IECAs e AINEs pode provocar um risco aumentado de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal deficiente pré-existente. A associação Triveram com AINEs deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois periodicamente.
Amlodipina	Inibidores do CYP3A4:	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores potentes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Poderão assim, ser necessários monitorização clínica e ajuste da dose de Triveram. Existe um risco aumentado de hipotensão nos doentes que tomam claritromicina e amlodipina. É recomendada a monitorização cuidadosa dos doentes, quando tratados concomitantemente com a amlodipina e a claritromicina.
	Indutores do 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> ]).

*Utilização concomitante que requer alguns cuidados:*

Componente	Interação conhecida com o medicamento	Interação com outros medicamentos
Atorvastatina	Colquicina	Apesar de não terem sido efetuados estudos de interação

		com a atorvastatina e a colquicina, foram notificados casos de miopatia com a atorvastatina quando administrada concomitantemente com colquicina, sendo necessário precaução na prescrição de atorvastatina com colquicina.
	Colestipol	As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol com atorvastatina. Contudo, quando atorvastatina e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos foram superiores aos de qualquer um dos medicamentos em administração isolada.
	Contracetivos orais	A administração concomitante de atorvastatina e contracetivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol (ver tabela 2).
Perindopril		
	Simpaticomiméticos	Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos IECAs.
	Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos	A utilização concomitante de certos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com IECAs pode provocar uma maior redução da pressão arterial (ver secção 4.4).
	Ouro	Foram reportadas raramente reações nitritoides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes com terapêutica concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e IECA, incluindo perindopril.
Amlodipina	Digoxina, atorvastatina ou varfarina	Nos estudos de interação clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

	Tacrolímus	Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de aumento da concentração sanguínea do 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.
	Objetivo mecanicista de inibidores da Rapamicina (mTOR)	Os inibidores de mTOR, tais como sirolímus, temsirolímus e everolímus, são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor 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 medicamentosa 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.
Perindopril / Amlodipina	Anti-hipertensores e vasodilatadores	O uso concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores de Triveram. A utilização concomitante de nitroglicerina e outros nitratos ou outros vasodilatadores pode conduzir a uma maior redução da pressão sanguínea.

*Tabela 1: Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da atorvastatina*

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Proporção da AUC&	Recomendações clínicas#
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (do 14º ao 21º dia)	40 mg no 1º dia, 10 mg no 20º dia	9,4	Nos casos em que a administração concomitante com a atorvastatina é necessária, não exceder os 10 mg por dia de atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg, OD, durante 28 dias	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg, OD, durante 4 dias	5,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 20 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg, OD, durante 8 dias	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID do dia 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min depois da dose de atorvastatina	40 mg, OD, durante 4 dias	3,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg, OD, durante 4 dias	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg, SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg, OD, durante 4 dias	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg, OD, durante 4 dias	2,3	

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Proporção da AUC&	Recomendações clínicas#
Letemovir 480 mg OD, 10 dias	20 mg, SD	3,29	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos contendo letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg, OD, durante 28 dias	1,74 ^	Sem recomendações específicas
Sumo de Toranja, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Não se recomenda a toma concomitante de grande quantidade de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg, SD	1,51	No início do tratamento ou após ajuste posológico de diltiazem, recomenda-se uma adequada monitorização clínica dos doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg, SD	1,33	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg, SD	1,18	Sem recomendações específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg, OD, durante 2 semanas	1,00	Sem recomendações específicas.
Colestípol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD, durante 8 semanas	0,74**	Sem recomendações específicas.
Antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 ml QID, 17 dias	10 mg, OD, durante 15 dias	0,66	Sem recomendações específicas.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	0,59	Sem recomendações específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (administrado concomitantemente)	40 mg SD	1,12	Se a administração concomitante não pode ser evitada, recomenda-se a toma simultânea de atorvastatina com rifampicina, com monitorização clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	0,20	

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Proporção da AUC&	Recomendações clínicas#
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	1,35	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	1,03	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	2,3	Recomenda-se o início do tratamento com a dose mais baixa e monitorização clínica. A dose diária da atorvastatina não deve exceder 20 mg durante o tratamento concomitante com o boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8,3	A administração concomitante de medicamentos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg SD	1,95	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única; BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia; QID = quatro vezes ao dia

Aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”

& Os dados apresentados como alteração de x- vezes representam uma razão simples entre a administração concomitante e a atorvastatina isolada (i.e., 1-vez = sem alteração). Os dados apresentados em % de alteração representam a % de diferença em relação à atorvastatina isolada (isto é, 0% = sem alteração).

# Ver secção 4.4 e 4.5 para significado clínico.

\* Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar a concentração plasmática de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de um copo de 240 ml de sumo de toranja também resulta numa diminuição de 20,4% da AUC para o metabolito ativo orto-hidroxi. Grandes quantidades de sumo de toranja (mais de 1,2 l por dia durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e a AUC dos ativos (atorvastatina e metabolitos) inibidores da redutase da HMG-CoA 1,3 vezes.

\*\* Razão baseada numa única amostra obtida 8-16 h após administração.

^ Atividade equivalente de atorvastatina total

*Tabela 2: Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente*

Atorvastatina e regime posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/ Dose (mg)	Alterações na AUC&	Recomendações clínicas
80 mg, OD, durante 10 dias	Digoxina, 0.25 mg, OD, 20 dias	1,15	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados
40 mg, OD, durante 22 dias	Contracetivo oral, OD, 2 meses noretindrona, 1 mg etinilestradiol, 35 µg	1,28 1,19	Sem recomendações específicas.
80 mg, OD, durante 15 dias	*Fenazona, 600 mg, SD	1,03	Sem recomendações específicas.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	1,08	Sem recomendações específicas.
10 mg, OD, durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 dias	0,73	Sem recomendações específicas.
10 mg, OD, durante 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0,99	Sem recomendações específicas.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única

Aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”

& Os dados apresentados em % de alteração representam a % de diferença em relação à atorvastatina isolada (isto é, 0% = sem alteração)

\* A administração concomitante de múltiplas doses de atorvastatina e fenazona demonstrou um efeito pequeno ou não detetável na depuração da fenazona.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Triveram está contraindicado durante a gravidez e a amamentação (ver secção 4.3).

##### ***Mulheres com potencial para engravidar***

Mulheres com potencial para engravidar devem usar medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento com Triveram (ver secção 4.3).

##### ***Gravidez:***

###### Atorvastatina:

A segurança na mulher grávida não foi estabelecida. Não foram realizados estudos controlados na mulher grávida com atorvastatina. Foram recebidas notificações raras, de anomalias congénitas após exposição intrauterina aos inibidores da redutase HMG-CoA. Estudos em animais mostraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Tratamento materno com atorvastatina pode reduzir os níveis fetais do mevalonato que é um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e normalmente a descontinuação dos antilipidémicos durante a gravidez parece ter um pequeno impacto a longo termo no risco associado à hipercolesterolemia primária.

Por estas razões, a atorvastatina não deve ser usada durante a gravidez, quando se tenta uma gravidez ou quando se suspeita de gravidez. O tratamento com atorvastatina deve ser suspenso durante a gravidez ou até confirmação de ausência de gravidez (ver secção 4.3).

#### Perindopril

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

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. 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 diagnosticada uma 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, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ecográfica 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.).

#### Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

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

#### ***Amamentação:***

##### Atorvastatina

Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Em ratos, as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos são semelhantes às do leite (ver secção 5.3). Devido às potenciais reações adversas, as mulheres que tomam atorvastatina não devem amamentar. A atorvastatina está contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### 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 prematuros.

#### 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:***

##### Atorvastatina

Em estudos em animais a atorvastatina não mostrou efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).



### Perindopril

Não existe efeito sobre a fertilidade e função reprodutora.

### Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas, reversíveis, nas cabeças dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o efeito potencial da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos de Triveram sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A atorvastatina tem uma influência negligenciável sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

O perindopril não tem influência direta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas em alguns doentes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou em associação com outro anti-hipertensor.

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

Como a capacidade para conduzir e utilizar máquinas pode estar diminuída em doentes a tomar Triveram, recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente reportadas com Atorvastatina, perindopril e amlodipina administradas separadamente incluem: são as seguintes: nasofaringite, hipersensibilidade, hiperglicemia, cefaleias, dor faringolaríngeo, epístase, obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia, alteração dos hábitos intestinais, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, edema das articulações, edema dos tornozelos, dor de costas, parâmetros hepáticos fora do normal, aumento da creatininaquinase no sangue, sonolência, tonturas, palpitações, rubor, dor abdominal, edema, fadiga, parestesia, compromisso visual, diplopia, zumbidos, vertigem, hipotensão, tosse, dispneia, vômitos, disgeusia, erupção cutânea, prurido, astenia.

### Tabela de reações adversas

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados durante o tratamento com atorvastatina, perindopril e amlodipina, ou administrados separadamente e são apresentados pela classificação MedDRA por sistema e sob a seguinte classificação de 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		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Infeções e infestações	Nasofaringite	Frequente	-	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Rinite	-	Muito raro	Pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Raro	Muito raro	Muito raro
	Leucopenia/neutropenia	-	Muito raro	Muito raro
	Eosinofilia	-	Pouco frequente*	-
	Agranulocitose ou pancitopenia	-	Muito raro	-
	Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita em G-6PDH	-	Muito raro	-
Doenças endócrinas	Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)	-	Raro	-
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente	-	Muito raro
	Anafilaxia	Muito raro	-	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	Frequente	-	Muito raro
	Hipoglicemia	Pouco frequente	Pouco frequente*	-
	Hiponatremia	-	Pouco frequente*	-
	Hipercaliemia reversível com a descontinuação (ver secção 4.4)	-	Pouco frequente*	-
	Anorexia	Pouco frequente	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Alterações do humor (incluindo ansiedade)	-	Pouco frequente	Pouco frequente
	Perturbações do sono	-	Pouco frequente	-
	Depressão	-	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Pesadelos	Pouco frequente	-	-
	Estado confusional	-	Muito raro	Raro
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	-	Pouco frequente*	Frequente
	Tonturas	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Cefaleia	Frequente	Frequente	Frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Tremor	-	-	Pouco frequente
	Disgeusia	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Síncope	-	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Hipoestasia	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Parestesia	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Hipertonia	-	-	Muito raro
	Neuropatia periférica	Raro	-	Muito raro
	AVC, possivelmente secundário à hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	-	Muito raro	-
	Amnésia	Pouco frequente	-	-
	Alteração extrapiramidal (Síndrome extrapiramidal)	-	-	Desconhecido
<b>Afeções oculares</b>	Compromisso visual	Raro	Frequente	Frequente
	Diplopia	-	-	Frequente
	Visão turva	Pouco frequente	-	-
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Zumbidos	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Vertigem	-	Frequente	-
	Perda de audição	Muito raro	-	-
<b>Cardiopatias</b>	Enfarte do miocárdio, secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	-	Muito raro	Muito raro
	Angina de peito (ver secção 4.4)	-	Muito raro	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	-	Muito raro	Pouco frequente
	Taquicardia	-	Pouco frequente*	-
	Palpitações	-	Pouco frequente*	Frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Vasculopatias	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão)	-	Frequente	Pouco frequente
	Vasculite	-	Pouco frequente*	Muito raro
	Rubor	-	Raro*	Frequente
	Fenómeno de Raynaud	-	Desconhecido	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea	Frequente	-	-
	Epistaxis	Frequente	-	-
	Tosse	-	Frequente	Pouco frequente
	Dispneia	-	Frequente	Frequente
	Broncospasmo	-	Pouco frequente	-
	Pneumonia eosinofílica	-	Muito raro	-
Doenças gastrointestinais	Náusea	Frequente	Frequente	Frequente
	Vômito	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Dor abdominal alta e baixa	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Dispepsia	Frequente	Frequente	Frequente
	Diarreia	Frequente	Frequente	Frequente
	Obstipação	Frequente	Frequente	Frequente
	Secura de boca	-	Pouco frequente	Pouco frequente
	Pancreatite	Pouco frequente	Muito raro	Muito raro
	Gastrite	-	-	Muito raro
	Hiperplasia gengival	-	-	Muito raro
	Alteração dos hábitos intestinais	-	-	Frequente
	Eructação	Pouco frequente	-	-
	Flatulência	Frequente	-	-
Afeções hepatobiliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Muito raro	Muito raro
	Icterícia	-	-	Muito raro
	Colestase	Raro	-	-
	Insuficiência hepática	Muito raro	-	-
	Erupção cutânea,	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Prurido	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
	Urticária	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
	Purpura	-	-	Pouco frequente
	Descoloração cutânea	-	-	Pouco frequente
	Hiperhidrose	-	Pouco frequente	Pouco frequente
	Exantema	-	-	Pouco frequente
	Alopecia	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Angioedema (ver secção 4.4)	Raro	Pouco frequente	Muito raro
	Dermatite esfoliativa	-	-	Muito raro
	Penfigóide	-	Pouco frequente*	-
	Agravamento da psoríase	-	Raro*	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Raro	-	Muito raro
	Reações de fotossensibilidade	-	Pouco frequente*	Muito raro
	Necrólise epidérmica tóxica	Raro	-	Desconhecido
	Eritema multiforme	Raro	Muito raro	Muito raro
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Inchaço das articulações	Frequente	-	-
	Inchaço dos tornozelos	-	-	Frequente
	Dor nas extremidades	Frequente	-	-
	Artralgia	Frequente	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Espasmos musculares	Frequente	Frequente	Frequente
	Mialgia	Frequente	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Dor de costas	Frequente	-	Pouco frequente
	Dor de pescoço	Pouco frequente	-	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Classes de sistemas de órgãos	Fadiga muscular	Pouco frequente	-	-
	Miopatia	Raro	-	-
	Miosites	Raro	-	-
	Rabdomiólise	Raro	-	-
	Rutura muscular	Raro	-	-
	Tendinopatia algumas vezes complicada com rutura	Raro	-	-
	Síndrome de tipo lúpus	Muito raro	-	-
	Miopatia necrozante imuno-mediada	Desconhecido	-	-
	Doenças renais e urinárias	Alterações da micção	-	-
Nictúria		-	-	Pouco frequente
Polaciúria		-	-	Pouco frequente
Insuficiência renal		-	Pouco frequente	-
Insuficiência renal aguda		-	Raro	-
Anúria/ Oligúria		-	Raro*	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	-	Pouco frequente	Pouco frequente
	Ginecomastia	Muito raro	-	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Fadiga	Pouco frequente	-	Frequente
	Edema	-	-	Muito frequente
	Dor no peito	Pouco frequente	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Dor	-	-	Pouco frequente
	Mal-estar	-Pouco frequente	Pouco frequente*	Pouco frequente
	Edema periférico	Pouco frequente	Pouco frequente*	-
	Pirexia	Pouco frequente	Pouco frequente*	-
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da ureia no sangue	-	Pouco frequente*	-
	Aumento da creatinina no sangue	-	Pouco frequente*	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Aumento das enzimas hepáticas	-	Raro	Muito raro**
	Aumento da bilirrubina no sangue	-	Raro	-
	Aumento de peso	Pouco frequente	-	Pouco frequente
	Glóbulos brancos na urina positivo	Pouco frequente	-	-
	Diminuição de peso	-	-	Pouco frequente
	Testes da função hepática anormais	Frequente	-	-
	Aumento da creatinina quinase no sangue	Frequente	-	-
	Diminuição da hemoglobina e do hematócrito	-	Muito raro	-
<b>Lesão, envenenamento e outras complicações</b>	Queda	-	Pouco frequente*	-

\*Frequência calculada a partir de ensaios clínicos para eventos adversos detetados por notificações espontâneas.

\*\* consistente principalmente com colestase

Como com outros inibidores da redutase HMG-CoA foram reportados aumentos das transaminases séricas, em doentes a tomar atorvastatina. Estas alterações foram normalmente moderadas e transitórias e não foi precisa a interrupção do tratamento. Ocorreram aumentos clinicamente importantes (> 3 vezes o limite superior normal) das transaminases séricas em 0,8% dos doentes a tomar atorvastatina. Estes aumentos foram dose dependente e reversíveis em todos os doentes.

Foi observado em 2,5% dos doentes a tomar atorvastatina aumento das concentrações séricas da creatininaquinase (CK) superiores a 3 vezes o limite superior normal, semelhante aos resultados em ensaios clínicos de outros inibidores da redutase HMG-CoA.

Os eventos adversos seguintes foram reportados com algumas estatinas:

- . Disfunção sexual.
- . Depressão.
- . Casos excepcionais de doença intersticial pulmonar, especialmente com terapêutica alongo prazo (ver secção 4.4).
- . Diabetes mellitus: a frequência depende da presença ou ausência de fatores de risco (glicémia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, história de hipertensão).

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação sobre sobredosagem com Triveram no Homem.

##### ***Atorvastatina:***

###### Sintomas e tratamento:

Não está disponível um tratamento específico para a sobredosagem com atorvastatina. Se ocorrer uma sobredosagem o doente deve ser tratado sintomaticamente e, se necessário, deve ser instituído medidas de suporte. Devem ser realizados testes à função hepática e os níveis séricos da CK devem ser monitorizados. Devido à grande ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente a depuração da atorvastatina.

##### ***Perindopril:***

###### Sintomas:

Os sintomas associados a uma sobredosagem com IECAs podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

###### Tratamento:

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise (ver secção 4.4). Recomenda-se colocação de pacemaker em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, eletrólitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

##### ***Amlodipina:***

A experiência com sobredosagem intencional no Homem é limitada.

###### Sintomas:



Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, 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 das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, e vigilância do volume circulante e do débito urinário.

Um vasoconstritor pode ajudar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contraindicação 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 sãos, a administração de carvão 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, não é provável que a diálise possa ser útil.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 3.4. Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. 3.7 Aparelho cardiovascular. Antidislipídicos, Código ATC: C10BX11

#### Mecanismo de ação:

##### ***Atorvastatina***

A atorvastatina é um inibidor seletivo, competitivo da redutase HMG-CoA, uma enzima limitante responsável pela conversão da coenzima A 3 - hidroxil - 3-metil -glutaril em mevalonato, um precursor dos esteróis, incluindo o colesterol. Os triglicéridos e o colesterol no fígado estão incorporados nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e libertados no plasma para fornecimento aos tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é formada a partir das VLDL e é metabolizada principalmente através do recetor com elevada afinidade para o LDL (recetor LDL).

##### ***Perindopril***

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA). A enzima de conversão ou cinase é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora, angiotensina II, provocando simultaneamente a degradação do vasodilatador bradicinina num heptapeptido inativo.

A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do “feedback” negativo sobre a libertação de renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa atividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação hipotensora dos IECAs e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos indesejáveis (por ex.: a tosse).

O perindopril atua através do seu metabolito ativo, o perindoprilato. Os outros metabolitos não mostram in vitro um efeito inibitório da atividade da ECA.

### ***Amlodipina***

A amlodipina é um inibidor do influxo iónico do cálcio do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões de cálcio para as células do músculo liso cardíaco e vascular.

#### Efeitos farmacodinâmicos:

### ***Atorvastatina***

A atorvastatina diminui as concentrações do colesterol e das lipoproteínas séricas por inibição da redutase HMG-CoA e conseqüentemente a biossíntese do colesterol no fígado e aumenta o número dos recetores LDL hepáticos na superfície das células por reforçar o aumento do catabolismo do LDL.

A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. A atorvastatina produz um aumento profundo e sustentado na atividade do recetor LDL associada a uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é efetiva na redução da LDL-C em doentes com hipercolesterolemia homozigótica familiar, uma população que normalmente não responde aos medicamentos antilipídicos.

### ***Perindopril***

#### *Hipertensão:*

O perindopril é ativo em todos os graus de hipertensão: ligeira, moderada ou grave; observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica, em decúbito e em ortostatismo.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, conduzindo à redução da pressão arterial. Conseqüentemente, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem efeito na frequência cardíaca.

Em regra, o fluxo sanguíneo renal aumenta, enquanto que a taxa de filtração glomerular (TFG) se mantém, normalmente, inalterada.

#### *Insuficiência cardíaca:*

O perindopril reduz o esforço cardíaco por uma diminuição na pré-carga e pós-carga.

### ***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 através das duas ações seguintes:

- 1) 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.
- 2) 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 os aportes de oxigénio ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina de Prinzmetal ou angina variante).

#### Eficácia e segurança clínicas

O efeito do Triveram sobre a mortalidade e morbidade não foi estudado.

### ***Atorvastatina***

A atorvastatina num estudo dose-resposta, mostrou reduzir as concentrações do colesterol total (30% - 46%), colesterol LDL (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) e triglicéridos (14% - 33%) enquanto produz aumentos variáveis no colesterol HDL e apolipoproteína A1. Estes resultados são consistentes em doentes com hipercolesterolemia heterozigótica familiar, hipercolesterolemia não familiar e hiperlipidemia mista incluindo doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

Provou-se que a diminuição do colesterol total, colesterol LDL e apolipoproteína B reduz o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular.

### ***Hipercolesterolemia homozigótica familiar***

Num estudo de 8 semanas, multicêntrico aberto e com uso compassivo, com uma fase de extensão opcional de duração variável, foram incluídos 335 doentes dos quais 89 foram identificados como doentes com hipercolesterolemia homozigótica familiar. Nestes 89 doentes, a média de diminuição no colesterol LDL foi aproximadamente de 20%. A atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

### ***Prevenção de doença cardiovascular***

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) é um estudo internacional, aleatorizado com desenho fatorial 2x2. O estudo ASCOT comparou os efeitos de dois tratamentos anti-hipertensores em 19.257 doentes (Braço da Diminuição da Pressão Arterial – ASCOT – BPLA) e os efeitos da adição de atorvastatina 10 mg comparada com placebo em 10.305 doentes (Braço da Diminuição dos Lípidos – ASCOT – LLA) na taxa de eventos coronários fatais e não fatais.

Estes efeitos da atorvastatina em eventos coronários fatais e não fatais foram avaliados em doentes hipertensos com idades entre 40 e 79 anos sem antecedentes de enfarte do miocárdio ou tratamento para a angina, e com níveis de colesterol total  $\leq 6,5$  mmol/l (251mg/dl). Todos os doentes tinham pelo menos 3 dos fatores de risco cardiovasculares predefinidos: sexo masculino, idade  $\geq 55$  anos, fumadores, diabetes, antecedentes de doença coronária em parentes de primeiro grau, colesterol total: HDL C  $>6$ , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, evento cerebrovascular prévio, alteração no ECG específico, proteinúria/albuminúria.

Os doentes receberam tratamento anti-hipertensor quer com a amlodipina quer com o atenolol.

Para conseguir o objetivo de controlo da pressão arterial ( $<140/90$  mmHg em doentes não diabéticos,  $<130/80$  mmHg em doentes diabéticos) o perindopril podia ser associado ao grupo da amlodipina e a bendroflumetiazida ao grupo do atenolol.

Os doentes foram tratados com terapêutica anti-hipertensora (quer com o regime baseado na amlodipina quer no baseado no atenolol) e com atorvastatina 10 mg/dia (n=5.168) ou placebo (n=5.137).

A combinação da atorvastatina e amlodipina mostrou uma redução significativa de 53% no objetivo primário dos eventos coronários fatais e enfarte do miocárdio não fatal (IC 95% [0,31;0,69],  $p<0,0001$ ) comparado com o braço placebo + amlodipina e de 39% (IC 95% [0,08;0,59],  $p<0,016$ ) comparado com o braço atorvastatina + atenolol.

Num subgrupo de doentes do ASCOT – LLA definido numa análise post-hoc tratados simultaneamente com a atorvastatina, o perindopril e a amlodipina (n=1.814) a redução foi de 38% nos eventos coronários fatais e no enfarte do miocárdio não fatal (IC 95% [0,36;1,08] em comparação com a atorvastatina, atenolol e a bendroflumetiazida (n=1.978). Também se verificou uma redução significativa de 24% nos eventos cardiovasculares totais e intervenções (IC 95% [0,59;0,97], uma redução de 31% nos eventos coronários totais (IC 95% [0,48;1,00], e uma redução significativa de 50% nos AVC fatais e não fatais (IC 95% [0,29;0,86], 39% no objetivo composto de enfarte do miocárdio não fatal, eventos coronários fatais e revascularizações coronárias (IC 95% [0,38;0,97] e de 42% no composto de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC (IC 95% [0,40;0,85]).

## ***Perindopril***

### *Hipertensão:*

A atividade anti-hipertensora é máxima entre 4 a 6 horas após uma dose única e mantém-se durante, pelo menos, 24 horas: os efeitos no vale são cerca de 87-100% dos efeitos no pico. A descida da pressão arterial ocorre rapidamente. Nos doentes que respondem à terapêutica, a normalização é atingida ao fim de um mês e mantém-se sem ocorrência de taquifilaxia. A descontinuação do tratamento não provoca efeito “rebound”.

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

No homem, foram confirmadas as propriedades vasodilatadoras do perindopril. Melhora a elasticidade dos grandes vasos arteriais e diminui o rácio média/lúmen das pequenas artérias. Uma terapêutica adjuvante com um diurético tiazídico origina sinergia de tipo aditivo. A associação de um IECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliemia induzida pelo tratamento diurético.

### *Doentes com doença arterial coronária estável:*

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12.218) doentes com idade superior a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca. No total, 90% dos doentes tiveram um enfarte prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronária prévia). A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes antilipídêmicos e beta-bloqueadores.

O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) uma vez por dia resultou numa redução significativa do risco absoluto no objetivo primário de 1,9%, (redução do risco relativo de 20%, 95% IC [9,4; 28,6] - p<0,001).

Em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução do risco absoluto de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95% IC [12,0;31,6]- p<0,001) no objetivo primário em comparação com o placebo.

### *Outro: 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 a utilização da associação de um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

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

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

O ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) foi um estudo destinado a avaliar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão de um IECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular, ou ambos. O estudo terminou prematuramente por causa de um risco aumentado de efeitos adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo aliscireno do que no grupo placebo, e eventos adversos e eventos adversos graves com interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

***Amlodipina:***

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

Em doentes com angina, uma administração diária de amlodipina aumenta o tempo total de exercício, o tempo para o aparecimento da angina e o tempo para a depressão de 1 mm do segmento ST, e diminui quer a frequência dos ataques de angina quer do consumo de comprimidos de trinitratos.

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.

*Utilização em doentes com doença arterial coronária (CAD)*

A efetividade da amlodipina na prevenção de eventos clínicos em doentes com doença arterial coronária (DAC) foi avaliada num estudo independente, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo com 1997 doentes; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Destes doentes, 663 foram tratados com 5-10 mg de amlodipina, 673 doentes foram tratados com 10-20 mg de enalapril e 655 doentes foram tratados com placebo em adição ao tratamento standart com estatinas, beta bloqueadores, diuréticos e aspirinas, durante 2 anos. Os principais resultados de eficácia são apresentados na tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com amlodipina esteve associado a menos hospitalizações devido a angina e processos de revascularização em doentes com DAC.

Tabela 1. Incidência de resultados clinicamente significativos no CAMELOT					
Taxa de acontecimentos cardiovasculares Nº (%)				Amlodipina vs. Placebo	
Resultados	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Taxa de risco (IC 95%)	Valor de P
Objetivo primário Acontecimentos cardiovasculares indesejáveis	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componentes individuais					
Revascularização coronária	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalização por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
EM não fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37

AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Morte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalização por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Paragem cardíaca com ressuscitação	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Aparecimento de doença vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abreviaturas: ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; AIT, acidente isquémico transitório; EM, enfarte do miocárdio

#### *Utilização em doentes com insuficiência cardíaca*

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados baseados na capacidade de exercício, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e IECAs, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou da mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de "follow-up", de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar.

#### *Tratamento para prevenção de enfarte do miocárdio (ALLHAT)*

Foi realizado um estudo de morbi-mortalidade, aleatorizado, em dupla ocultação, denominado The Antihypertensive 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 clorotalidona 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram aleatorizados 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 objetivo primário consistiu num combinado de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo 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 objetivos secundários, a incidência da insuficiência cardíaca (componente de um objetivo 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).

### População pediátrica

Não existem dados disponíveis com Triveram em crianças.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Triveram em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento das doenças arteriais coronárias isquémicas, hipertensão e colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Num estudo de interação substância-substância em indivíduos saudáveis, a co-administração de atorvastatina 40 mg, perindopril arginina 10 mg e amlodipina 10 mg originou um aumento de 23% na AUC da atorvastatina, que não é clinicamente significativo. A concentração máxima de perindopril aumentou cerca de 19%, mas a farmacocinética do perindoprilato, o metabolito ativo não foi afetada. O grau e extensão de absorção da amlodipina quando co-administrada com a atorvastatina e perindopril não foram significativamente diferentes do grau e extensão da absorção da amlodipina quando administrada em monoterapia.

### ***Atorvastatina:***

#### Absorção

A Atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) ocorre entre 1 a 2 horas. A extensão da absorção aumenta em proporção com a dose da atorvastatina. Após administração oral, a biodisponibilidade dos comprimidos revestidos por película de atorvastatina é de 95% a 99% comparada com a solução oral.

A biodisponibilidade absoluta da atorvastatina é de aproximadamente 12% e a biodisponibilidade sistémica da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA é aproximadamente de 30%. A biodisponibilidade sistémica baixa é atribuída a depuração pré-sistémica na mucosa gastrointestinal e/ou metabolismo hepático de primeira passagem.

#### Distribuição

O volume médio de distribuição da atorvastatina é aproximadamente 381 L. A ligação da atorvastatina às proteínas plasmáticas é  $\geq 98\%$ .

#### Biotransformação

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 em derivados orto- e para-hidroxilados e vários produtos beta-oxidados. Separadamente e por outras vias estes produtos são posteriormente metabolizados via glucuronidação. In vitro, a inibição da redutase da HMG-CoA pelos metabolitos orto- e para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibidora circulante para redutase da HMG-CoA é atribuída aos metabolitos ativos.

#### Eliminação

A Atorvastatina é eliminada principalmente na bÍlis após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. Contudo a Atorvastatina não aparece na recirculação entero-hepática. No homem a semivida plasmática da atorvastatina é aproximadamente de 14 horas. A semivida da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA é aproximadamente 20 a 30 horas devido à contribuição dos metabolitos ativos.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídico de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um

substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (P-gp) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina.

#### Populações especiais

**Idosos:** as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são mais elevadas em idosos saudáveis do que em adultos jovens enquanto que os efeitos nos lípidos são comparáveis aos observados nas populações mais jovens.

**Género:** As concentrações da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos na mulher são diferentes das observadas no homem (Mulher: C<sub>max</sub> aproximadamente 20% mais elevada e AUC aproximadamente 10% mais baixa). Estas diferenças não têm significado clínico, resultando em diferenças clinicamente não significativas nos efeitos sobre os lípidos entre homem e mulher.

**Compromisso renal:** Doença renal não tem influência nas concentrações plasmáticas ou efeitos nos lípidos da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos.

**Compromisso hepático:** As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são significativamente aumentadas (aproximadamente 16 vezes na C<sub>max</sub> e aproximadamente 11 vezes na AUC) em doentes com doença hepática alcoólica crónica (Child-Pugh B).

**Polimorfismo SLOC1B1:** entende-se que todos os inibidores da redutase HMG-CoA incluindo a atorvastatina, envolvem o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo SLOC1B1 existe um risco aumentado da exposição à Atorvastatina, que pode conduzir a um risco aumentado de rabdomiólise (ver secção 4.4). O polimorfismo no gene OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a 2-4 vezes mais elevada à exposição à atorvastatina (AUC) que em indivíduos sem este genótipo variante (c.521TT). Uma insuficiência hepática genética também é possível nestes doentes. Não se conhecem possíveis consequências para a eficácia.

#### ***Perindopril:***

##### Absorção

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora. A semivida plasmática do perindopril é de 1 hora.

##### Biotransformação

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.

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

##### Linearidade

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

##### 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.

##### Eliminação



O perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração livre é cerca de 17 horas, permitindo obter um estado de equilíbrio em 4 dias.

#### Populações especiais

*Idosos:* A eliminação do perindoprilato está diminuída nos idosos, e também em doentes com insuficiência cardíaca ou renal.

*Compromisso renal:* deve fazer-se um ajuste da dose na insuficiência renal dependendo do grau de insuficiência (depuração da creatinina).

A depuração de diálise do perindoprilato é igual a 70 ml/min.

*Doentes com cirrose:* A cinética do perindopril está modificada em doentes com cirrose: a depuração hepática da molécula original é reduzida para metade. Contudo, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e assim não é necessário nenhum ajuste da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

#### ***Amlodipina:***

##### Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-toma. 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.

##### Biotransformação e eliminação:

A semivida de eliminação plasmática terminal é cerca de 35-50 horas e é consistente com a dose de uma toma única diária. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

##### Populações especiais:

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

*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 o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Foram observados aumentos da AUC e na semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, foram os expectáveis para doentes da mesma idade do grupo estudado.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram efetuados estudos pré-clínicos com Triveram.

#### ***Atorvastatina:***

*Toxicidade reprodutiva e efeito na fertilidade:* a partir de estudos experimentais em animais há evidência que os inibidores da redutase da HMG-CoA podem afetar o desenvolvimento dos embriões ou fetos. Em ratos, ratinhos e cães a Atorvastatina não teve efeito na fertilidade e não foi teratogénica. Contudo, em doses tóxicas maternas, observou-se toxicidade fetal em ratos e coelhos. O desenvolvimento da prole do rato foi atrasado e a sobrevivência pós-natal reduzida durante a exposição da fêmea a altas doses de Atorvastatina. Nos ratos, há evidência de transferência placentária. Nos ratos, a concentração plasmática de Atorvastatina é similar às do leite. Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Carcinogenicidade, mutagénese: Atorvastatina não teve potencial mutagénico nem clastogénico numa bateria de 4 testes in vitro e 1 in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos, mas doses altas em ratinhos (6-11 vezes a AUC 0-24h atingida em humanos com a maior dose recomendada) mostrou adenomas hepatocelulares nos machos e carcinomas hepatocelulares nas fêmeas.

***Perindopril:***

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

*Toxicidade reprodutiva e efeito na fertilidade:* (ratinhos, ratos, 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. A fertilidade não foi afetada nos ratos macho e fêmea.

*Carcinogenicidade, mutagénese:* Em estudos in vitro e in vivo não foi observada mutagenicidade. Não foi observada carcinogenicidade em estudos a longo termo, em ratos e ratinhos.

***Amlodipina:***

*Toxicidade reprodutiva:* 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 em mg/kg.

*Compromisso da fertilidade:* 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 em mg/m<sup>2</sup>). 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 em 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 espermátides maduros e células de Sertoli.

*Carcinogénese, mutagénese:* 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 clínica máxima recomendada de 10 mg com base em mg/m<sup>2</sup>) 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 doente com peso de 50 kg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Núcleo do comprimido:*

Lactose mono-hidratada  
Carbonato de cálcio (E170)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Carboximetilamido sódico (tipo A)  
Celulose microcristalina (E460)  
Maltodextrina  
Estearato de magnésio (E470b)

*Revestimento por película:*

Glicerol (E422)  
Hipromelose (E464)  
Macrogol 6000,  
Estearato de magnésio (E470b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Os comprimidos são estáveis durante 100 dias após abertura do frasco de polietileno de alta densidade de 100 comprimidos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Recipiente de polipropileno: o medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Frasco de polietileno de alta densidade (exceto a dosagem de 40 + 10 + 10): o medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Frasco de polietileno de alta densidade (dosagem de 40 + 10 + 10): conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10 comprimidos revestidos por película em recipiente para comprimidos de polipropileno e tampa de polietileno de baixa densidade (apenas disponível para a dosagem de 10 + 5 + 5 mg). A tampa contém um exsicante. O recipiente para comprimidos 10 + 5 + 5 mg contém um doseador de saída de comprimidos.

28 comprimidos revestidos por película em recipiente para comprimidos de polipropileno e tampa de polietileno de baixa densidade. A tampa contém um excicante. O recipiente para comprimidos 10 + 5 + 5 mg contém um doseador de saída de comprimidos.

30 comprimidos revestidos por película em recipiente para comprimidos de polipropileno e tampa de polietileno de baixa densidade. A tampa contém um excicante. O recipiente para comprimidos 10 + 5 + 5 mg contém um doseador de saída de comprimidos.

100 comprimidos revestidos por película em frasco de polietileno de alta densidade com tampa de polipropileno. A tampa contém um excicante. O recipiente contém cápsulas de excicante.

Caixa de 10, 28, 30, 84 (3 recipientes de 28 comprimidos), 90 (3 recipientes de 30 comprimidos) ou 100 comprimidos revestidos por película,

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **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**

Triveram 10 mg + 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película  
Nº de registo: 5680863 – 10 comprimidos, 10 mg + 5 mg + 5 mg, frascos de PP  
Nº de registo: 5661426 – 30 comprimidos, 10 mg + 5 mg + 5 mg, frascos de PP

[Triveram 20 mg + 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película]  
Nº de registo: 5661558 – 30 comprimidos, 20 mg + 5 mg + 5 mg, frascos de PP

[Triveram 20 mg + 10 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película]  
Nº de registo: 5661566 – 30 comprimidos, 20 mg + 10 mg + 5 mg, frascos de PP

[Triveram 20 mg + 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película]  
Nº de registo: 5661574 – 30 comprimidos, 20 mg + 10 mg + 10 mg, frascos de PP

[Triveram 40 mg + 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película]  
Nº de registo: 5662036 – 30 comprimidos, 40 mg + 10 mg + 10 mg, frascos de PP

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

Data da primeira autorização: 13 de outubro de 2015.

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

07/2022