

TRIPLIXAM[®]

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Perindopril arginina + indapamida + besilato de anlodipino

5mg/1,25mg/5mg

5mg/1,25mg/10mg

10mg/2,5mg/5mg

10mg/2,5mg/10mg

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginina + indapamida + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos nas concentrações de 5mg/1,25mg/5mg, 5mg/1,25mg/10mg, 10mg/2,5mg/5mg e 10mg/2,5mg/10mg de perindopril arginina/indapamida/anlodipino.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Triplixam® 5 mg/1,25 mg/5 mg** contém:

perindopril arginina..... 5 mg
(equivalente a 3,395 mg de perindopril)
indapamida.....1,25 mg
1,25 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 1,22 mg de indapamida anidra
besilato de anlodipino 6,935 mg
(equivalente a 5 mg de anlodipino)
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

Cada comprimido de **Triplixam® 5 mg/1,25 mg/10 mg** contém:

perindopril arginina..... 5 mg
(equivalente a 3,395 mg de perindopril)
indapamida.....1,25 mg
1,25 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 1,22 mg de indapamida anidra
besilato de anlodipino 13,87 mg
(equivalente a 10 mg de anlodipino)
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

Cada comprimido **Triplixam® 10 mg/2,5 mg/ 5 mg** contém:

perindopril arginina..... 10 mg
(equivalente a 6,790 mg de perindopril)
indapamida.....2,5 mg
2,5 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 2,44 mg de indapamida anidra
besilato de anlodipino 6,935 mg
(equivalente a 5 mg de anlodipino)
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

Cada comprimido de **Triplixam® 10 mg/2,5 mg/10 mg** contém:

perindopril arginina..... 10 mg
(equivalente a 6,790 mg de perindopril)
indapamida..... 2,5 mg
2,5 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 2,44 mg de indapamida anidra
besilato de anlodipino 13,87 mg
(equivalente a 10 mg de anlodipino)
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

Excipientes: carbonato de cálcio, amido de milho pré-gelatinizado, celulose microcristalina,

croscarmelose sódica, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, amido pré-gelatinizado, glicerol, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

O dessecante está presente na tampa do frasco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Triplixam® é indicado em pacientes hipertensos não controlados adequadamente pelo tratamento anterior ou em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de Perindopril/Indapamida/Anlodipino como associação em dose fixa:

A eficácia da associação em dose fixa de perindopril, indapamida e anlodipino foi estudada em dois estudos internacionais de fase III, randomizados e multicêntricos.

O primeiro estudo foi realizado em 148 pacientes com hipertensão não controlada em seu tratamento antihipertensivo em andamento e randomizados entre os dois grupos de dose fixa de perindopril 5 mg /indapamida 1,25 mg/anlodipino 5mg (Per/Ind/Anl) versus perindopril 5mg/indapamida 1,25mg e anlodipino 5mg (Per/Ind+Anl) administrados separadamente. Após 12 semanas de tratamento, a diminuição média da PAS/PAD foi semelhante nos dois grupos com -21,6/-15,3mmHg com Per/Ind/Anl e -20,0/-14,8mmHg em Per/Ind+Anl), resultando em mais de 80 % de pacientes controlados. O efeito total foi obtido desde o final do primeiro mês e mantido até o final do estudo.

O segundo estudo foi realizado em pacientes com hipertensão essencial não controlada após 1 mês de tratamento com Perindopril 5mg/Indapamida 1,25mg. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: associação em dose fixa de Perindopril 5mg/Indapamida 1,25mg/Anlodipino 5mg (Per/Ind/Anl) versus Perindopril 5mg/Indapamida 1,25mg (Per/Ind). Após o primeiro mês, a titulação condicional, com base no controle da pressão arterial, até Perindopril 10mg/Indapamida 2,5mg/Anlodipino 10mg poderia ser realizada. A duração do estudo foi de 4 meses.

No geral, 454 pacientes (valores médios: idade 55 anos, IMC 27 kg/m², supino PAS/PAD 162/101 mmHg, duração da hipertensão 6,5 anos) foram randomizados no estudo.

Após 1 mês de tratamento, supino PAS/PAD no consultório diminuiu em relação à linha de base em ambos os grupos de tratamento em favor da triterapia, levando a uma diferença entre grupos de $-3,1 \pm 1,3$ mmHg ($p=0.021$) para PAS e $-3,2 \pm 0,9$ mmHg ($p<0.001$) para a PAD. Isto foi associado a uma melhor eficácia em termos de taxas de resposta: 72% respondedores em Per/Ind/Anl versus 53% em Per/Ind ($p<0.0001$). Durante todo o estudo, foram avaliadas todas as dosagens da triterapia. Cada titulação para a dose seguinte proporcionou uma redução significativa da PAS/PAD dentro de cada grupo levando a um controle da PA em mais de 80% dos pacientes ao final do estudo.

Além disso, o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) 24 horas e o monitoramento domiciliar da pressão arterial confirmaram a superioridade de Per5/Ind 1.25/Anl5 sobre Per5/Ind1.25 sobre M0-M1 e o efeito de redução da pressão arterial das titulações.

Nos dois estudos, não surgiram preocupações relacionadas à segurança e o perfil de segurança foi semelhante independentemente da dose.

Resultados de estudos de morbidade e mortalidade: Estudos de morbidade e mortalidade não foram conduzidos com Triplixam.

O benefício da associação tripla de perindopril / indapamida + BCC foi estudada no estudo ADVANCE de morbidade e mortalidade. O estudo ADVANCE foi um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, 2x2 desenho fatorial, destinado a determinar os benefícios da redução da pressão arterial com a associação em dose fixa de perindopril/indapamida versus placebo em comparação com a terapia padrão atual (comparação duplo cego) e de gliclazida MR baseado na estratégia de intensivo controle da glicose (Alvo de HbA1c de 6,5% ou menos) versus o controle de glicose padrão em eventos macrovasculares e microvasculares maiores em pacientes diabéticos tipo 2. A duração do seguimento foi de 4,3 anos.

No subgrupo de 3427 pacientes que receberam bloqueadores de canal de cálcio (BCC) no início do estudo, os 1669 pacientes aos quais se adicionou perindopril/indapamida apresentaram uma diminuição no risco relativo de morte de 28% (IC 95%: 10%, 43%) e uma redução não significativa de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular) de 12% (IC:95%: -8%; 28%), sem eventos adversos detectáveis.

População pediátrica:

Não existem dados disponíveis com **Triplixam**® em crianças.

Referências:

Mourad, JJ.; Amodeo, C.; De Champvallins, M.; Brzozowska-Villate, R.; Asmar, R. Blood pressure lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Hypertension*, 1-15, 2017.

Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y e cols. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63 (2): 259-64.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo terapêutico: inibidores da ECA, combinações. Inibidores da ECA, bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos. Código ATC: C09BX01

Triplixam® é uma associação de três antihipertensivos com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão. O sal de perindopril arginina é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), a indapamida, um diurético clorosulfamiloado e anlodipino, um inibidor do fluxo dos íons de cálcio do grupo dihidropiridina.

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

Mecanismo de ação:

▪ Perindopril:

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

Isto resulta em:

- uma redução na secreção de aldosterona,
- um aumento da atividade da renina plasmática, uma vez que a aldosterona já não exerce feedback negativo,
- uma redução na resistência periférica total com uma ação preferencial no leito vascular no músculo e no rim, sem retenção de sal e hídrica ou taquicardia reflexa, com tratamento crônico.
- um aumento na disponibilidade do óxido nítrico.

A ação antihipertensiva do perindopril também ocorre em pacientes com concentrações baixas ou normais de renina.

O perindopril atua através do seu metabólito ativo, perindoprilato. Os outros metabólitos são inativos.

O perindopril reduz o trabalho do coração:

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

Estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- uma redução nas pressões de enchimento ventricular esquerdo e direito,
- uma redução na resistência vascular periférica total,
- um aumento no débito cardíaco e uma melhoria do índice cardíaco,
- um aumento do débito sanguíneo regional no músculo.

Os testes de esforço também demonstraram melhora.

▪ Indapamida:

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

▪ Anlodipino:

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

Propriedades farmacodinâmicas:

Perindopril/indapamida:

Em pacientes hipertensos, independentemente da idade, a associação perindopril/indapamida exerce um efeito antihipertensivo dose-dependente na pressão arterial diastólica e sistólica na posição supina ou de pé. Durante estudos clínicos, a administração concomitante de perindopril e indapamida produziram efeitos antihipertensivos de natureza sinérgica em relação a cada um dos produtos administrados separadamente.

▪ **Perindopril:**

Perindopril é ativo em todos os graus de hipertensão: leve a moderada ou grave. Observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica, em supino e de pé. A atividade antihipertensiva, após uma tomada única, é máxima entre 4 e 6 h e mantém-se durante 24h. Existe um elevado bloqueio residual da enzima conversora de angiotensina em 24h, de aproximadamente 80%. Em pacientes que respondem, a normalização da pressão sanguínea é obtida ao fim de um mês de tratamento e mantém-se sem taquifilaxia. A interrupção do tratamento não é acompanhada de efeito rebote na hipertensão.

O perindopril possui propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade dos grandes troncos arteriais, corrige alterações histomorfométricas na resistência das artérias e produz uma redução na hipertrofia ventricular esquerda. Se necessário, a adição de um diurético tiazídico provoca uma sinergia aditiva. A associação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina com um diurético tiazídico diminui o risco de hipocalemia associada ao diurético isolado.

▪ **Indapamida:**

A indapamida, em monoterapia, tem um efeito antihipertensivo que se prolonga por 24h. Este efeito manifesta-se com doses em que as propriedades diuréticas são mínimas. A sua atividade antihipertensiva é proporcional a uma melhora da complacência arterial e a uma redução das resistências periféricas totais e arteriolas. A indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando a dose do diurético tiazídico e diurético tiazídico relacionado é excedida, o efeito antihipertensivo permanece num platô, ao passo que os efeitos adversos continuam a aumentar. Se o tratamento não for efetivo, a dose não deve ser aumentada.

Além disso, foi demonstrado, a curto, médio e longo prazo em pacientes hipertensos, que a indapamida:

- não tem efeito sobre o metabolismo lipídico: triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL,
- não tem efeito sobre o metabolismo dos carboidratos, mesmo em pacientes diabéticos hipertensos.

▪ **Anlodipino**

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

- O anlodipino 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 oxigênio do miocárdio são reduzidas.
- O mecanismo de ação do anlodipino também envolve provavelmente a dilatação das principais artérias e arteríolas coronarianas, tanto nas regiões normais como nas regiões isquêmicas. Esta

dilatação aumenta a quantidade de oxigênio dispensada ao miocárdio nos pacientes com espasmo das artérias coronarianas (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Nos pacientes com hipertensão, a tomada única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de supino como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude da ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração do anlodipino. O anlodipino não tem sido associado a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lipídios plasmáticos, sendo adequado o seu uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades farmacocinéticas

Triplixam®

A coadministração de perindopril, indapamida e anlodipino não altera as suas propriedades farmacocinéticas em comparação com a administração separada.

▪ Perindopril:

Absorção e biodisponibilidade

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora (perindopril é um pró-fármaco e o perindoprilato o metabólito ativo). A meia-vida plasmática do perindopril é de 1 hora. Uma vez que a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, e em consequência a sua biodisponibilidade, perindopril arginina deve ser administrado por via oral, numa tomada diária única, antes da refeição.

Distribuição:

O volume de distribuição é de aproximadamente 0.2 L/kg para perindoprilato não ligado. A ligação das proteínas do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora de angiotensina, mas é dose dependente.

Biotransformação:

O perindopril é um pró-fármaco. Vinte e sete por cento da dose de perindopril administrada atinge a circulação sanguínea como o metabólito ativo perindoprilato. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz 5 metabólitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido entre 3 a 4 horas.

Eliminação:

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

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

- Idosos: a eliminação do perindoprilato é reduzida nos idosos, e também em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.
- Pacientes com insuficiência renal: dependendo do grau de comprometimento (depuração de creatinina), é desejável um ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal.
- Em caso de diálise: a depuração do perindoprilato é igual a 70 mL/min.

- Em pacientes com cirrose: a farmacocinética do perindopril é modificada, a depuração hepática da molécula é reduzida para metade. Contudo, a quantidade de perindoprilato formada não é reduzida e conseqüentemente não são necessários ajustes de dosagem (ver seções 5 e 8).

▪ Indapamida

Absorção

A fração de indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal. O pico plasmático máximo é atingido em humanos aproximadamente uma hora após a administração oral do produto.

Distribuição

A ligação da indapamida às proteínas plasmáticas é de 79%.

Metabolismo e Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática é de 14 a 24 horas (média de 18 horas). O estado de equilíbrio é alcançado após 7 dias. A administração repetida não leva à acumulação.

A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%) sob forma de metabólitos inativos.

Populações especiais

A farmacocinética não é alterada em pacientes com insuficiência renal.

▪ Anlodipino

Absorção e Biodisponibilidade

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino 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% do anlodipino circulante liga-se às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

O anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos sendo excretados na urina 10% do composto parental e 60% dos metabólitos.

Eliminação

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

Populações especiais

- Utilização em idosos: o tempo necessário para atingir o pico sérico de anlodipino é semelhante nos idosos e nos pacientes mais jovens. Nos pacientes idosos a depuração do anlodipino tende a ser mais reduzida com o conseqüente aumento da AUC e da meia-vida de eliminação. Os aumentos na AUC e na meia-vida de eliminação nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

- Utilização em pacientes com função hepática comprometida: A informação clínica disponível sobre a administração do anlodipino em pacientes com função hepática comprometida é muito

limitada. Pacientes com insuficiência hepática diminuíram a depuração do anlodipino com um consequente prolongamento da meia-vida e aumento da AUC em aproximadamente 40-60%.

Dados de segurança pré-clínica

▪ Perindopril

No estudo crônico de toxicidade oral (ratos e macacos), o órgão alvo é o fígado, com danos reversíveis.

Nenhuma mutação gênica foi observada nos estudos *in vitro* e *in vivo*. Nenhuma carcinogenicidade foi observada em estudos em longo prazo em ratos e camundongos.

A fertilidade não foi prejudicada tanto em ratos machos quanto em fêmeas. Estudos toxicológicos de reprodução (ratos, camundongos, coelhos e macacos) não mostraram nenhum sinal de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, foi demonstrado que inibidores da enzima conversora da angiotensina, como uma classe, provocam efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: lesões renais, aumento na mortalidade peri e pós-natal foram observados.

▪ Indapamida

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

A indapamida demonstrou não possuir propriedades mutagênicas e cancerígenas.

A fertilidade não foi afetada em ratos macho ou fêmea. Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram nenhum efeito de embriotoxicidade ou teratogenicidade em camundongos, ratos ou coelhos.

▪ Perindopril/indapamida

A associação perindopril/indapamida apresenta uma toxicidade ligeiramente mais elevada que a dos seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potencializadas em ratos. Contudo, a associação provoca uma toxicidade gastrointestinal em cão e os efeitos tóxicos na mãe parecem estar aumentados nos ratos (comparativamente ao perindopril). Apesar disso, estes efeitos adversos aparecem em doses correspondendo a uma grande margem de segurança comparativamente às doses terapêuticas utilizadas.

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

▪ Anlodipino

Dados pré-clínicos não revelam risco especial para humanos com base em estudos farmacológicos convencionais de segurança, toxicidade por doses repetidas, genotoxicidade e estudos de carcinogenicidade.

Não foi apresentado nenhum efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes do acasalamento) com doses de até 10 mg/kg por dia (8 vezes a dose máxima recomendada em humanos de 10 mg com base em mg/m², considerando um paciente com peso de 50 kg). Ratos machos foram tratados com besilato de anlodipino por 30 dias numa dose comparável com a dose de humanos, baseado em mg/kg, foram encontradas

diminuição da testosterona e do hormônio folículo-estimulante plasmáticos, bem como diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli. Estudos reprodutivos em ratos e camundongos mostraram atraso na data de parto, prolongamento da duração do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência dos filhotes em dosagens aproximadamente 50 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos, com base em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes dialisados;
- Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada não tratada;
- Comprometimento renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min);
- Comprometimento renal moderado (depuração de creatinina inferior a 60 mL/min) para as dosagens de **Triplixam**® contendo 10mg/1,5mg da associação de perindopril/indapamida (p.ex. 10mg/1,5mg/5mg e 10mg/1,5mg/10mg);
- Hipersensibilidade às substâncias ativas, a outras sulfonamidas, aos derivados das dihidropiridinas, a qualquer outro IECA ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item composição;
- Histórico de angioedema (edema de Quincke) associado a prévia terapêutica com IECAs (ver seção 5);
- Angioedema hereditário/idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver seção 5);
- Aleitamento (ver seção 5);
- Encefalopatia hepática;
- Comprometimento hepático grave;
- Hipocalemia;
- Hipotensão grave;
- Choque, incluindo choque cardiogênico;
- Obstrução do infundíbulo de saída do ventrículo esquerdo (p. ex. grau elevado de estenose aórtica);
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após infarto agudo do miocárdio;
- Utilização concomitante de **Triplixam**® com produtos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou com comprometimento renal (TFG < 60mL/min/1,73m²) (ver seção 6 e seção 3).
- Uso concomitante com sacubitril/valsartana. **Triplixam**® não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana (ver seções 5 e 6);
- Tratamentos extracorporais que promovam o contato do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver seção 6);
- Estenose da artéria renal bilateral significativa ou estenose da artéria renal em rim funcional único (ver seção 5).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Todas as advertências relacionadas a cada componente individualmente, vide listagem abaixo, também devem ser aplicadas ao **Triplixam®**.

Lítio:

A combinação de lítio e a associação perindopril/indapamida geralmente não é recomendada (ver seção 6).

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

Existe evidência que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou alisquireno aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo falência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA por meio da associação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) com um bloqueador dos receptores de angiotensina II ou alisquireno, portanto não é recomendado (ver seções 6 e 3). Se a terapia com duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta deve apenas ocorrer sob a supervisão de um especialista e o paciente deve ter sua função renal, eletrólitos e pressão arterial frequentemente monitorados de perto. Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

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

A associação de perindopril e medicamentos poupadores do potássio, suplementos do potássio ou substitutos do sal contendo potássio não são normalmente recomendados (ver seção 6).

Neutropenia/ agranulocitose/trombocitopenia/anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportadas em pacientes que receberam inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e nenhum outro fator de complicação, raramente ocorre neutropenia. Perindopril deve ser usado com extrema atenção em pacientes com doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação desses fatores de complicação, especialmente se houver comprometimento da função renal preexistente. Alguns desses pacientes desenvolveram sérias infecções, que em poucos casos não responderam à terapia intensiva com antibiótico. Se perindopril é usado em tais pacientes, um monitoramento periódico da contagem das células brancas do sangue é aconselhável e os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infecção (ex: garganta inflamada, febre) (ver seção 9).

Hipertensão renovascular:

Existe risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em um rim funcional único são tratados com inibidores da ECA (ver seção 4). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte. A

perda da função renal pode ocorrer apenas com pequenas alterações na creatinina sérica até mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/Angioedema:

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores de ECA, incluindo perindopril. O angioedema pode ocorrer imediatamente após o início do tratamento com inibidores da ECA; no entanto, angioedema severo também pode se desenvolver após meses ou anos de tratamento prolongado com um inibidor da ECA. Nesses casos, perindopril deve ser imediatamente interrompido e um monitoramento apropriado deve ser iniciado e continuado até a resolução completa dos sintomas antes da alta do paciente. Nos casos em que o inchaço foi confinado à face e lábios, a condição geralmente é resolvida sem tratamento, embora os antihistamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas. **Os profissionais de saúde devem revisar a resposta ao tratamento, observando que as terapias padrão para angioedema mediado por histamina podem ser ineficazes para angioedema mediado por bradicinina.**

Angioedema associado ao edema de laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, susceptíveis de causar obstrução das vias aéreas, a terapia apropriada, que pode incluir administração de epinefrina subcutânea solução 1:1000 (0.3 mL ou 0.5 mL) e/ou medidas para assegurar a manutenção das vias aéreas deve ser administrada imediatamente.

Os inibidores da ECA causam uma maior taxa de angioedema em pacientes negros do que em pacientes não negros.

Pacientes com antecedentes de angioedema não associado à terapêutica com um IECA, podem apresentar um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com um IECA (ver seção 4).

Angioedema intestinal foi raramente reportado em pacientes tratados com inibidores de ECA. Esses pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito). Em alguns casos não houve angioedema facial prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por processos incluindo tomografia abdominal, ou ultrassonografia ou em cirurgia e os sintomas foram resolvidos após a interrupção do inibidor de ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em tratamento com inibidores da ECA que apresentam dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver seção 4). Sacubitril/valsartana não deve ser iniciado antes de 36h após administração da última dose da terapia com perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada antes de 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (ver seções 4 e 6).

O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores da neprililina (p. ex. racecadotril), inibidores de mTOR (p. ex: sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (p. ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode aumentar o risco de angioedema (p. ex: inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória (ver seção 6). Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com racecadotril, inibidores de mTOR (p. ex: sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (p. ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) em um paciente que esteja tomando um inibidor da ECA.

Reações anafilactóides durante a dessensibilização:

Foram reportados casos isolados de pacientes com reações anafilactóides prolongadas que colocam a vida em risco, enquanto tomavam IECAs, durante o tratamento da dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas).

Os IECAs devem ser usados com precaução em pacientes alérgicos tratados com dessensibilização, e evitado nos pacientes tratados com uma imunoterapia com aquele veneno. Contudo, estas reações podem ser evitadas com a suspensão temporária do IECA pelo menos 24 horas antes do tratamento, em pacientes que precisem de ambos, IECAs e dessensibilização.

Reações anafilactóides durante a aférese com LDL:

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

Pacientes hemodialisados

Reações anafilactóides têm sido notificadas em pacientes hemodialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo AN 69®) e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes pacientes deve ser considerada a possibilidade de se utilizar um outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de agente antihipertensivo.

Aldosteronismo primário:

Pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não responderão aos medicamentos antihipertensivos que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso deste medicamento não é recomendado.

Gravidez

Inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. Ao menos que a terapia com inibidor da ECA seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem mudar para um tratamento antihipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando for diagnosticada a gravidez, o tratamento com o inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e se apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada (ver seções 4 e 5).

Encefalopatia hepática

Quando a função hepática está comprometida, os diuréticos tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados podem causar, particularmente em casos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma. Se isto ocorrer, a administração do diurético deve ser imediatamente interrompida.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com tiazidas e diuréticos tiazídicos relacionados (ver seção 9). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, recomenda-se a interrupção do tratamento. No caso de ser considerada necessária a readministração do diurético, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

PRECAUÇÕES DE USO:

Função renal:

Nos casos de insuficiência renal grave (clearance creatinina < 30 mL/min), o tratamento é contraindicado. Nos pacientes com insuficiência renal moderada (clearance creatinina entre 30 mL/min e 60 mL/min), o tratamento é contraindicado com dosagens de **Triplixam**® contendo 10mg/2,5mg de associação perindopril/indapamida (p. ex., 10mg/1,5mg /5mg e 10mg/1,5mg/10mg).

Em alguns pacientes hipertensos sem lesões renais pré-existentes aparentes e nos quais as análises de sangue demonstram insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e possivelmente recommençado com uma dosagem mais baixa ou com um único constituinte. Nestes pacientes o acompanhamento clínico habitual inclui a monitorização frequente do potássio e creatinina, após duas semanas de tratamento e após a cada dois meses durante o período de estabilização terapêutica. Foi reportada insuficiência renal, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou com insuficiência renal subjacente incluindo estenose da artéria renal. **Triplixam**® habitualmente não é recomendado no caso de estenose bilateral da artéria renal ou só com um rim em funcionamento.

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (em casos de insuficiência cardíaca, depleção de água e eletrolítica, etc.) foi observada uma estimulação marcada do sistema renina-angiotensina-aldosterona com perindopril, em particular durante depleções marcadas de água e eletrólitos (dieta restritiva em sódio ou tratamento diurético prolongado), em pacientes cuja pressão arterial era inicialmente baixa, em casos de estenose arterial renal, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascite. O bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina pode, portanto, causar, em particular no momento da primeira administração e durante as primeiras duas semanas de tratamento, uma redução brusca da pressão arterial e/ou um aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, demonstrando uma insuficiência renal funcional. Ocasionalmente, isto pode ser agudo no início, embora seja raro, e com um tempo inicial variável. Em tais casos, o tratamento deve então ser iniciado com uma dose mais baixa e aumentada progressivamente. Em pacientes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular uma excessiva queda na pressão arterial pode resultar em infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Os diuréticos tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados só são completamente eficazes quando a função renal é normal ou ligeiramente comprometida (os níveis de creatinina inferiores a aproximadamente 25 mg/l, ou seja, 220 µmol/l para um adulto). Nos idosos, o valor dos níveis de creatinina plasmática deve ser ajustado em função da idade, peso e sexo.

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

O anlodipino pode ser usado em doses normais em pacientes com insuficiência renal. As alterações nas concentrações plasmáticas de anlodipino não estão relacionadas com o grau de insuficiência renal.

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

Hipotensão e depleção de água e sódio:

Existe um risco de hipotensão súbita na presença de depleção sódica pré-existente (em particular em indivíduos com estenose da artéria renal). Assim, devem ser realizadas análises sistemáticas para pesquisa de sinais clínicos de depleção hídrica e eletrolítica, que podem ocorrer com episódio intercorrente de diarreia ou vômito. Nesses pacientes deve ser feito monitoramento regular dos eletrólitos plasmáticos. Uma hipotensão acentuada pode requerer a implementação de uma infusão intravenosa salina isotônica.

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

A redução nos níveis de sódio pode ser inicialmente assintomática e análises regulares são, portanto, essenciais. As análises devem ser mais frequentes nos idosos e pacientes com cirrose (ver seções 9 e 10).

Qualquer tratamento diurético pode causar uma hiponatremia, às vezes com consequências graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação e hipotensão ortostática. Concomitantemente, a perda de íons cloreto pode levar à alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau desses efeitos são leves.

Níveis de potássio:

A associação de indapamida com perindopril e anlodipino não previne o aparecimento de hipocalcemia em particular nos pacientes diabéticos ou em pacientes com insuficiência renal. Tal como com qualquer agente antihipertensivo em associação com um diurético, deve ser realizada regularmente a avaliação dos níveis plasmáticos de potássio.

Foram observados aumentos séricos de potássio em alguns pacientes tratados com IECAs, incluindo o perindopril. Os IECA podem causar hipercalemia porque inibem a liberação de aldosterona. O efeito geralmente não é significativo em pacientes com função renal normal. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, piora da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores do potássio (p. ex., espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou naqueles pacientes tratados com outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (p. ex. heparina, Cotrimoxazol também conhecido como sulfametaxazol/trimetoprima) e especialmente antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos receptores da angiotensina. A utilização de suplementos de potássio, diuréticos poupadores do potássio, ou substitutos do sal contendo potássio em particular em pacientes com comprometimento da função renal, podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. A hipercalemia pode causar arritmias sérias, por vezes fatais. Diuréticos poupadores de potássio e bloqueadores dos receptores de angiotensina devem ser usados com precaução em pacientes recebendo inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorados. No caso do uso concomitante dos medicamentos acima

mencionados ser considerado adequado, estes devem ser usados com precaução e com monitoramento frequente de potássio sérico (ver seção 6).

A depleção de potássio com hipocaliemia é um risco maior com diuréticos tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados. A hipocaliemia pode causar distúrbios musculares. Foram notificados casos de rabdomiólise, principalmente no contexto de hipocaliemia grave. O risco de aparecimento de níveis baixos de potássio (< 3.4 mmol/l) deve ser prevenido em algumas populações de alto risco, tais como nos idosos e/ou indivíduos desnutridos, tomando ou não múltiplas medicações, pacientes cirróticos com edema e ascites, pacientes coronários e com insuficiência cardíaca. Nestes casos, a hipocaliemia aumenta a toxicidade dos glicosídeos cardíacos e o risco de alterações do ritmo.

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

Em todos os casos são necessárias análises mais frequentes dos níveis de potássio. A primeira avaliação dos níveis plasmáticos de potássio deve ser realizada durante a primeira semana que segue ao início do tratamento. No caso de serem detectados níveis baixos de potássio, é necessária correção. A hipocaliemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Níveis de cálcio:

Os diuréticos tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados podem reduzir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento ligeiro e transitório dos níveis plasmáticos de cálcio. Níveis de cálcio marcadamente aumentados podem estar relacionados com hiperparatireoidismo não diagnosticado. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido antes da investigação da função da paratireoide (ver seção 9).

Magnésio plasmático:

Os tiazídicos e diuréticos relacionados, incluindo indapamida, demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver seções 6 e 9).

Hipertensão renovascular:

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

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

Tosse:

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

Aterosclerose:

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

Crise hipertensiva:

A segurança e eficácia do anlodipino na crise hipertensiva não foram estabelecidas.

Insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca grave:

Os pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo de longa duração controlado com placebo em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe NYHA III e IV), a incidência de edema pulmonar reportada foi mais elevada no grupo tratado com anlodipino do que no grupo placebo. Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino, devem ser usados com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros eventos cardiovasculares e mortalidade.

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

Estenose da válvula aórtica ou mitral / cardiomiopatia hipertrófica:

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

Diabéticos:

Em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependentes (tendência espontânea para níveis aumentados de potássio), o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica e com uma dose inicial reduzida. Os níveis de glicemia devem ser cuidadosamente controlados em diabéticos previamente tratados com antidiabéticos orais ou insulina, nomeadamente durante o primeiro mês de tratamento com um IECA. O monitoramento da glicemia é importante em pacientes diabéticos, em particular quando os níveis de potássio são baixos.

Diferenças étnicas:

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

Cirurgia / anestesia:

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem causar hipotensão em casos de anestesia, especialmente quando o anestésico administrado é um fármaco com potencial hipotensivo. É, portanto, recomendado que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina de longa duração, tal como o **Triplixam**® seja descontinuado, quando possível, um dia antes da cirurgia.

Insuficiência hepática:

Raramente, os IECAs foram associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (algumas vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Pacientes tratados com IECAs que desenvolvem icterícia ou aumento acentuado de enzimas hepáticas devem descontinuar os IECAs e receber o acompanhamento médico apropriado (ver seção 9).

A meia-vida do anlodipino é prolongada e os valores da AUC são mais elevados em pacientes com insuficiência da função hepática; não foram estabelecidas recomendações de dosagem. O anlodipino deve, portanto, ser iniciado com as doses mais baixas e com precaução, tanto no início do tratamento como quando a dose é aumentada. Pode ser necessário titular lentamente a dose e deve ser feita uma avaliação cuidadosa em pacientes com insuficiência hepática grave.

O efeito da associação em dose fixa de **Triplixam**® não foi testado na disfunção hepática. Levando em consideração o efeito de cada um dos componentes individuais desta associação, **Triplixam**® está contraindicado em pacientes com comprometimento hepático grave e deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Ácido úrico

Tendência para ataques de gota pode estar aumentada em pacientes hiperuricêmicos.

Idosos

A função renal e os níveis de potássio devem ser testados antes do início do tratamento. A dose inicial é subsequentemente ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, especialmente em casos de depleção de água e eletrólitos, de forma a evitar o aparecimento súbito de hipotensão. Nos idosos o aumento da dose de anlodipino deve ser implementado com cuidado (ver seções 8 e 3).

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

Sulfonamida ou princípios ativos derivados da sulfonamida podem causar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper a administração do medicamento o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos devem ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia a sulfonamida ou penicilina.

Atletas:

Deve-se atentar para o fato de que **Triplixam**® contém um princípio ativo que pode induzir uma reação positiva nos testes realizados durante o controle antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez:

Devido aos efeitos dos componentes individuais desta associação sobre a gravidez e lactação, **Triplixam**® não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. **Triplixam**® é contraindicado durante o segundo e o terceiro trimestre de gravidez.

▪ **Perindopril**

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial nos pacientes que planejam engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas antihipertensivas alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao IECA durante o segundo e o terceiro trimestre 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, hipercalemia) (ver seção 3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver seções 4 e 5).

▪ **Indapamida**

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

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente no que diz respeito a toxicidade reprodutiva (ver seção 3).

▪ **Anlodipino**

A segurança do anlodipino na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos com animais, a toxicidade reprodutiva foi observada com doses elevadas (ver seção 3).

Lactação:

Triplixam® é contraindicado durante a lactação. Uma decisão deve ser tomada quanto à interrupção da amamentação ou descontinuação do **Triplixam**® levando em consideração a importância da terapia para a mãe.

- Perindopril

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de perindopril durante o aleitamento, a terapia com perindopril não é recomendado e tratamentos alternativos cujos perfis de segurança durante o aleitamento estejam estabelecidos são preferíveis, particularmente em recém-nascidos e prematuros.

- Indapamida

A informação sobre a excreção de indapamida e metabólitos no leite materno é insuficiente. Hipersensibilidades aos derivados das sulfonamidas e hipocalcemia podem ocorrer. Um risco para recém-nascido/lactentes não pode ser excluído. A indapamida está estreitamente relacionada com os diuréticos tiazídicos que estão associados, durante o aleitamento, com a redução ou mesmo supressão de leite materno.

- Anlodipino

Anlodipino é excretado no leite materno. A proporção da dose materna recebida pela criança foi estimada com um intervalo interquartil de 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido.

Fertilidade:

- Comum ao perindopril e indapamida

Estudos de toxicidade reprodutiva mostraram ausência de efeito na fertilidade em ratos do sexo feminino e masculino (ver seção 3). Nenhum efeito na fertilidade humana é antecipado.

- Anlodipino

Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides têm sido relatadas em alguns pacientes tratados por bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes em relação ao potencial efeito do anlodipino na fertilidade. Em um estudo em ratos, foram encontrados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (ver seção 3).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Nenhum estudo sobre os efeitos do **Triplixam®** quanto à capacidade de conduzir e utilizar máquinas foram realizados.

O perindopril e a indapamida não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas reações individuais relacionadas à redução da pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes. O anlodipino pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os pacientes sentirem tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode estar comprometida.

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

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento e ao aumentar a dose.

Excipientes

Sódio

Triplixam® contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto é, essencialmente livre de sódio.

Corantes:

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos clínicos demonstraram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado dos IECAS, bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou alisquireno é associado a uma frequência maior de reações adversas tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparada ao uso de um único agente de ação no SRAA (ver seções 3, 4 e 5).

Fármacos que aumentam o risco de angioedema:

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana é contraindicado pois aumenta o risco de angioedema (ver seções 4 e 4). O tratamento com sacubitril/valsartana não deve ser iniciado antes de 36 horas após a administração da última dose de perindopril. O tratamento com perindopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a administração da última dose de sacubitril/valsartana.

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores da mTOR (p. ex: sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (p. ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode aumentar o risco de angioedema.

Fármacos indutores de hipercalemia:

Embora o potássio sérico geralmente permaneça dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercalemia em alguns pacientes tratados com **Triplixam**®. Alguns fármacos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio (p. ex: espironolactona, triantereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos receptores de angiotensina II, AINES, heparinas, agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou tacrolimo, trimetoprima/sulfametoxazol, visto que o fármaco trimetoprima é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. A combinação destes medicamentos aumenta o risco de hipercalemia. Portanto, o uso desses fármacos com **Triplixam**® não é recomendado. Se o uso concomitante for indicado, deve-se administrar **Triplixam**® com precaução e frequente monitoramento do potássio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver seção 4):

Alisquireno: nos pacientes diabéticos ou com insuficiência renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tratamentos extracorporais: tratamentos extracorporais que promovam o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente, como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (p. ex. membranas de poliacrilonitrilo) e afêrese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano, devido ao aumento do risco de reações anafiláticas graves (ver seção 4). Se tal tratamento for necessário, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Uso concomitante não recomendado:

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
perindopril / indapamida	Lítio	Aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade foram reportados durante a administração concomitante de lítio com IECAs. O uso de perindopril associado à indapamida e lítio não é recomendado, mas no caso da associação ser necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitoração dos níveis séricos do lítio (ver seção 5).
perindopril	Alisquireno	Em pacientes que não os diabéticos ou insuficientes renais, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. (ver seção 5).
	Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueador dos recetores da angiotensina	Foi reportado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca, ou com diabetes com lesão nos órgãos-alvo, uma terapêutica concomitante com um IECA e um bloqueador dos recetores da angiotensina está associada a uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e piora da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente à utilização de um único fármaco de ação no 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 monitoração cuidadosa da função renal, níveis de potássio e pressão arterial. (ver seção 5).
	Estramustina	Risco de aumento de efeitos adversos tais como edema angioneurótico (angioedema).
	Fármacos poupadores de potássio (p. ex. triantereno, amilorida,...), potássio (sais)	Hipercalemia (potencialmente fatal), especialmente em adição a insuficiência renal (efeitos hipercalêmicos aditivos). A combinação do perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver seção 5). No entanto se o uso concomitante for indicado, devem ser usados com cuidado e com frequente monitorização do potássio sérico. Para o uso de espironolactona na insuficiência cardíaca, ver “Uso concomitante que requer cuidados especiais”.
anlodipino	Dantroleno (infusão)	Foram observados em animais, fibrilação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercalemia após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, é recomendado que a co-administração de bloqueadores dos canais de cálcio, tais como anlodipino, sejam evitados em pacientes susceptíveis a hipertermia maligna, e durante o tratamento de hipertermia maligna.
	Toranja ou suco de toranja	A biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando no aumento dos efeitos de redução da pressão arterial.

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
perindopril / indapamida /	Baclofeno	Efeito anti-hipertensivo aumentado. Monitorar a pressão arterial e se necessário adaptar a dose anti-hipertensiva.
	Anti-inflamatórios não-esteroidais e produtos medicinais (incluindo ácido acetilsalicílico em doses elevadas)	Quando os IECAs são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex. ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores COX-2 e AINES não seletivos), pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. Uso concomitante de inibidores da ECA e AINES podem conduzir a um risco aumentado de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com uma função renal deficiente preexistente. A associação deve ser administrada com cuidado, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitoração da função renal após o início da terapêutica concomitante, e a partir daí, periodicamente.
perindopril	Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orais)	Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais) podem causar um aumento do efeito da redução da glicose no sangue com risco de hipoglicemia. Este fenômeno parece ocorrer com maior frequência durante as primeiras semanas do tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal.
	Diuréticos não poupadores de potássio	Pacientes tratados com diuréticos, e especialmente aqueles que provoquem depleção de volume e/ou sal, podem experimentar uma redução excessiva na pressão arterial após o início da terapêutica com um IECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida através da descontinuação do diurético, através do aumento do volume ou da ingestão de sal antes de iniciar a terapêutica com doses baixas e progressivas de perindopril. Na hipertensão arterial, quando a terapêutica anterior com diurético pode ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento com o IECA, caso em que um diurético não poupador do potássio pode ser então reintroduzido ou o IECA deve ser iniciado com uma dose mais baixa e progressivamente aumentado. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com diurético, o IECA deve ser iniciado numa dose muito baixa, possivelmente após redução da dose do diurético não poupador de potássio associado.

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
		Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de terapêutica com IECA.
	Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)	Com eplerenona ou espironolactona em doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia e com doses baixas de IECAs: No tratamento da insuficiência cardíaca classe II-IV (NYHA) com uma fração de ejeção <40%, e previamente tratados com IECAs e diuréticos de alça, risco de hipercalemia, potencialmente fatal, especialmente no caso da não observância das recomendações de prescrição desta combinação. Antes de iniciar a associação, verificar a ausência de hipercalemia e insuficiência renal. É recomendada uma monitoração frequente da calemia e da creatinemia uma vez por semana no primeiro mês de tratamento, no início e depois mensalmente.
indapamida	Medicamentos que induzem “Torsades de pointes”	Devido ao risco de hipocalemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando associada a outros medicamentos que induzem “torsades de pointes” tais como, mas não se limitando a: - fármacos anti-arrítmicos classe IA (p.ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - fármacos anti-arrítmicos classe III (p.ex. amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - alguns antipsicóticos: fenotiazínicos (p.ex. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (p.ex. amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (p.ex. droperidol, haloperidol), outros antipsicóticos (p.ex. pimozida), outras substâncias (p.ex. bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, esparfloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina). Prevenção de baixos níveis de potássio e correção se necessário: monitorização do intervalo QT.
	Anfotericina B (via IV), glicocorticoides	Risco aumentado de níveis baixos de potássio (efeito aditivo). Monitoramento dos níveis de potássio, e correção caso seja necessário, consideração particular requerida em casos de tratamento com glicosídeos cardíacos. Devem ser usados laxantes não estimulantes.
	Glicosídeos cardíacos	Hipocalemia e/ou hipomagnesemia predis põem aos efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se o monitoramento do potássio plasmático, magnésio plasmático, e ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.
	Alopurinol	Tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência das reações de hipersensibilidade a alopurinol.

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
anlodipino	Indutores CYP3A4	Na administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de anlodipino pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e a regulação da dose deve ser considerada durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>).
	Inibidores CYP3A4	O uso concomitante do anlodipino com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azóis, macrolídeos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil ou diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição ao anlodipino. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitoração clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários. Existe um aumento no risco de hipotensão em pacientes administrando claritromicina e anlodipino. Recomenda-se monitoramento de perto dos pacientes quando anlodipino é administrado com claritromicina.

Uso concomitante a ser levado em consideração:

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
perindopril / indapamida / anlodipino	Antidepressivos tipo imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos	Efeito anti-hipertensivo aumentado e risco de hipotensão ortostática aumentado (efeito aditivo).
	Outros agentes anti-hipertensivos	O uso de outros medicamentos anti-hipertensivos pode resultar num efeito adicional de redução da pressão arterial.
	Corticosteroides, tetracosactido	Redução no efeito anti-hipertensivo (retenção de água e sal devido aos corticosteroides).
perindopril	Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores	O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatares pode reduzir ainda mais a pressão arterial. A administração concomitante com IECAs pode conduzir a um risco aumentado de leucopenia.
	Alopurinol, agentes imunossupressores ou citostáticos, corticosteroides sistêmicos ou procainamida	

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
	Fármacos anestésicos	Os IECAs podem aumentar os efeitos hipotensores de certos fármacos anestésicos.
	Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos de alça)	O tratamento anterior com diuréticos em alta dosagem pode resultar em depleção de volume e no risco de hipotensão quando iniciada a terapêutica com perindopril.
	Simpatomiméticos	Os simpatomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs
	Ouro	Foram reportadas raramente reações nitritoides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em pacientes utilizando ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e IECA, incluindo perindopril.
indapamida	Metformina	Acidose láctica devido a metformina, causada por possível insuficiência renal funcional ligada a diuréticos e em particular a diuréticos da alça. Não usar metformina quando os níveis de creatinina plasmática excedem 15 mg/l (135 micromol/l) nos homens e 12 mg/l (110 micromol/l) nas mulheres.
	Contraste iodados	Em casos de desidratação causada por diuréticos, existe um risco aumentado de insuficiência renal aguda, em particular quando são usadas doses elevadas de contraste iodados. A re-hidratação deve ser feita antes do composto iodado ser administrado
	Cálcio (sais)	Risco de aumento de níveis de cálcio devido a eliminação reduzida do cálcio na urina.
	Ciclosporina	Risco de aumento de níveis de creatinina sem alteração nos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo quando não há depleção de sal e água
anlodipino	Atorvastatina, digoxina ou varfarina	Nos estudos clínicos de interação, o anlodipino não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.
	Tacrolimo	Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos do tacrolimo quando administrado concomitantemente com anlodipino. Para evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo requer monitoramento dos níveis sanguíneos do tacrolimo e ajuste da dose do mesmo, quando apropriado.
	Inibidores do mecanismo alvo da rapamicina (mTOR)	Inibidores da mTOR, tais como, sirolimo, everolimo e tensiolimo são substratos da CYP3A. Anlodipino é um inibidor fraco do CYP3A. O uso concomitante de inibidores da mTOR com o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.
	Ciclosporina	Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com ciclosporina e anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações, com exceção de pacientes com transplante renal, onde foi observado um aumento da concentração variável (média de 0% a 40%) de ciclosporina. Deve-se

Componente	Interação conhecida com o produto	Interação com outro medicamento
		considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que fazem uso de anlodipino, e a redução da dose de ciclosporina deve ser feita, se necessário.
	Sinvastatina	Coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultaram num aumento de 77% de exposição à sinvastatina comparativamente à sinvastatina em monoterapia. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes tratados com anlodipino a 20 mg por dia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Triplixam® deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz. Nestas condições, este medicamento possui prazo de:

Embalagens contendo 30 comprimidos: 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Embalagens contendo 10 comprimidos: 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Embalagens contendo 30 comprimidos: Após aberto, válido por 30 dias.

Embalagens contendo 10 comprimidos: Após aberto, válido por 10 dias.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

Triplixam® 5/1.25/5 mg: comprimido revestido branco, oblongo, 9.75 mm de comprimento e 5.16 mm largura, gravado com a logo da empresa em uma face e “2” na outra face.

Triplixam® 5/1.25/10 mg: comprimido revestido branco, oblongo, 10.7 mm de comprimento e 5.66 mm de largura, gravado com a logo da empresa em uma face e “3” na outra face.

Triplixam® 10/2.5/5 mg: comprimido revestido branco, oblongo, 11.5 mm de comprimento e 6.09 mm de largura, gravado com a logo da empresa em uma face e “4” na outra face.

Triplixam® 10/2.5/10 mg: comprimido revestido branco, oblongo, 12.2 mm de comprimento e 6.46 mm de largura, gravado com a logo da empresa em uma face e “5” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Um comprimido revestido de **Triplixam**® por dia em tomada única, preferencialmente na parte da manhã e antes da refeição. **Triplixam**® não é adequado para a terapia inicial em hipertensão.

O tratamento deve ser iniciado, preferencialmente, com **Triplixam**® 5 mg + 1,25 mg + 5 mg, um comprimido por dia. Se uma mudança na posologia for necessária, a dose deverá ser reajustada para 5 mg + 1,25 mg + 10 mg ou 10 mg + 2,5 + 5 mg, sempre um comprimido por dia. Se ainda não houver controle terapêutico adequado, reajuste a dose para 10 mg + 2,5 mg + 10 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

Os efeitos adversos mais comuns reportados com perindopril, indapamida e anlodipino administrados separadamente são: hipocalcemia, tonturas, dor de cabeça, parestesia, sonolência, disgeusia, alterações visuais, diplopia, zumbidos, vertigem, palpitações, rubor, hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão), tosse, dispneia, alterações gastrointestinais (dor abdominal, constipação, diarreia, náuseas, dispepsia, vômitos, mudança de hábito intestinal), prurido, erupção cutânea, erupções maculopapulares, câibras musculares, inchaço dos tornozelos, astenia, edema e fadiga.

Tabela com a lista das reações adversas:

Os seguintes efeitos adversos foram observados durante o tratamento com perindopril, indapamida ou anlodipino durante o tratamento e classificados sob as seguintes frequências: Muito comum ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
Infecções e infestações	Rinite	Muito rara	-	Incomum
Distúrbios endócrinos	Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)	Rara	-	-
Distúrbios dos Sistemas Hematológico e Linfático	Eosinofilia	Incomum *	-	-
	Agranulocitose (ver seção 5)	Muito rara	Muito rara	-
	Anemia aplástica	-	Muito rara	-
	Pancitopenia	Muito rara	-	-
	Leucopenia (ver seção 5)	Muito rara	Muito rara	Muito rara

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
Classes de sistemas e órgãos	Neutropenia (ver seção 5)	Muito rara	-	-
	Anemia hemolítica	Muito rara	Muito rara	-
	Trombocitopenia (ver seção 5)	Muito rara	Muito rara	Muito rara
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade	-	Incomum	Muito rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia (ver seções 5 e 6)	Incomum *	-	-
	Hipercalcemia reversível com descontinuação (ver seção 5)	Incomum *	-	-
	Hiponatremia (ver seção 5)	Incomum *	Incomum	-
	Hipocloremia	-	Rara	-
	Hipomagnesemia	-	Rara	-
	Hiperglicemia	-	-	Muito rara
	Hipercalcemia	-	Muito rara	-
	Hipocalcemia	-	Comum	-
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	-	-	Incomum
	Alterações de humor (incluindo ansiedade)	Incomum	-	Incomum
	Depressão	Incomum*	-	Incomum
	Perturbações do sono	Incomum	-	-
	Estado de confusão	Muito rara	-	Rara
Distúrbios do Sistema Nervoso	Tonturas	Comum	-	Comum
	Dor de cabeça	Comum	Rara	Comum
	Parestesia	Comum	Rara	Incomum
	Sonolência	Incomum*	-	Comum
	Hipoestesia	-	-	Incomum
	Disgeusia	Comum	-	Incomum
	Tremor	-	-	Incomum
	Síncope	Incomum *	Desconhecido	Incomum
	Hipertonia	-	-	Muito rara
Neuropatia periférica	-	-	Muito rara	

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
	Alterações extrapiramidais (síndrome extrapiramidal)	-	-	Desconhecido
	AVC possivelmente secundário à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (seção 5)	Muito rara	-	-
	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (ver seções 4 e 5)	-	Desconhecido	-
Distúrbios oculares	Alterações visuais	Comum	Desconhecido	Comum
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	-	Desconhecido	-
	Efusão coroidal	-	Desconhecido	-
	Diplopia	-	-	Comum
	Miopia	-	Desconhecido	-
	Visão borrada	-	Desconhecido	-
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Zumbidos	Comum	-	Incomum
	Vertigem	Comum	Rara	-
Distúrbios cardíacos	Palpitações	Incomum*	-	Comum
	Taquicardia	Incomum*	-	-
	Angina de peito (ver seção 5)	Muito rara	-	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial)	Muito rara	Muito rara	Incomum
	Infarto do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão	Muito rara	-	Muito rara

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
	excessiva em pacientes de alto risco (ver seção 5)			
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver seções 5 e 6)	-	Desconhecido	-
Distúrbios Vasculares	Rubor	Rara*	-	Comum
	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão) (ver seção 5)	Comum	Muito rara	Incomum
	Vasculite	Incomum *	-	Muito rara
	Fenômeno de Raynaud's	Desconhecido	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse (ver seção 5)	Comum	-	Incomum
	Dispneia	Comum	-	Comum
	Broncoespasmo	Incomum	-	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito rara	-	-
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Comum	-	Comum
	Constipação	Comum	Rara	Comum
	Diarreia	Comum	-	Comum
	Dispepsia	Comum	-	Comum
	Náuseas	Comum	Rara	Comum
	Vômitos	Comum	Incomum	Incomum
	Boca seca	Incomum	Rara	Incomum
	Alteração dos hábitos intestinais	-	-	Comum
	Hiperplasia gengival	-	-	Muito rara
	Pancreatite	Muito rara	Muito rara	Muito rara
Gastrite	-	-	Muito rara	
Distúrbios hepato- biliares	Hepatite (ver seção 5)	Muito rara	Desconhecido	Muito rara
	Icterícia	-	-	Muito rara
	Função hepática anormal	-	Muito rara	-
	Prurido	Comum	-	Incomum

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Comum	-	Incomum
	Erupção maculopapular	-	Comum	-
	Urticária (ver seção 5)	Incomum	Muito rara	Incomum
	Angioedema (ver seção 5)	Incomum	Muito rara	Muito rara
	Alopecia	-	-	Incomum
	Púrpura	-	Incomum	Incomum
	Descoloração cutânea	-	-	Incomum
	Hiperidrose	Incomum	-	Incomum
	Exantema	-	-	Incomum
	Fotossensibilidade	Incomum *	Desconhecido (ver seção 5)	Muito rara
	Agravamento da psoríase	Rara	-	-
	Penfigóide	Incomum *	-	-
	Eritema multiforme	Muito rara	-	Muito rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muito rara	Muito rara
	Dermatite esfoliativa	-	-	Muito rara
	Edema de Quincke	-	-	Muito rara
	Necrólise epidermal tóxica	-	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Comum	Desconhecido	Comum
	Inchaço dos tornozelos	-	-	Comum
	Artralgia	Incomum *	-	Incomum
	Fraqueza muscular	-	Desconhecido	-
	Mialgia	Incomum *	Desconhecido	Incomum
	Rabdomiólise	-	Desconhecido	-
	Dor nas costas	-	-	Incomum
Possível piora de Lúpus eritematoso disseminado agudo préexistente	-	Desconhecido	-	
Distúrbios renais e urinários	Alterações na micção	-	-	Incomum

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
	Noctúria	-	-	Incomum
	Poliaquiúria	-	-	Incomum
	Anúria/oligúria	Rara*	-	-
	Insuficiência renal aguda	Rara	-	-
	Insuficiência renal	Incomum	Muito rara	-
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Disfunção erétil	Incomum	Incomum	Incomum
	Ginecomastia	-	-	Incomum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Astenia	Comum	-	Comum
	Fadiga	-	Rara	Comum
	Edema	-	-	Muito comum
	Dor no peito	Incomum *	-	Incomum
	Dor	-	-	Incomum
	Mal-estar	Incomum *	-	Incomum
	Edema periférico	Incomum *	-	-
	Pirexia	Incomum *	-	-
Investigações	Alteração de peso (aumento ou diminuição)	-	-	Incomum
	Aumento da ureia no sangue	Incomum *	-	-
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum *	-	-
	Aumento da bilirrubina no sangue	Rara	-	-
	Aumento das enzimas hepáticas	Rara	Desconhecido	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito (ver seção 5)	Muito rara	-	-
	Eletrocardiograma com QT prolongado (ver secções 5 e 6)	-	Desconhecido	-
	Aumento da glicemia	-	Desconhecido	-

MedDRA: Classes de sistemas e órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Perindopril	Indapamida	Anlodipino
	Aumento do ácido úrico	-	Desconhecido	-
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	Quedas	Incomum *	-	-

* frequência calculada a partir de ensaios clínicos para os eventos adversos reportados espontaneamente.

Descrição das reações adversas selecionadas

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

- Indapamida 1,5 mg: potássio plasmático < 3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e < 3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,23 mmol/l. -Indapamida 2,5 mg: potássio plasmático < 3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e < 3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,41 mmol/l

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informação de superdose com **Triplixam®** em humanos.

Para a associação de perindopril e indapamida:

Sintomas

O efeito adverso mais provável em caso de superdosagem é hipotensão, por vezes associado a náuseas, vômitos, câibras, tonturas, sonolência, confusão mental, oligúria que pode evoluir para anúria (devido a hipovolemia). Podem ocorrer alterações de sal e água (níveis baixos de sódio e potássio).

Gerenciamento

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

Se ocorrer hipotensão acentuada, esta pode ser tratada colocando o paciente em posição supino com a cabeça baixa. Se necessário pode ser administrada por infusão intravenosa uma solução salina isotônica, ou pode ser usado qualquer outro método de expansão volêmica.

O perindoprilato, a forma ativa do perindopril, pode ser dialisado (ver seção 3).

Anlodipino:

Sintomas

A experiência com superdose intencional de anlodipino em humanos é limitada. Os dados disponíveis sugerem que uma superdose pode provocar vasodilatação periférica excessiva e

possivelmente taquicardia reflexa. Foi reportada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica incluindo choque fatal.

Edema pulmonar não cardiogênico foi raramente relatado como consequência da superdose de anlodipino, que pode se manifestar com início tardio (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas precoces de ressuscitação (incluindo sobrecarga hídrica) para manter a perfusão e o débito cardíaco podem ser fatores precipitantes.

Gerenciamento

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

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1278.0084

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Servier (Ireland) Industries Ltd

Arklow, Co. Wicklow – Irlanda

Importado e registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro/RJ

C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)

0800 - 703 - 3431



SC0002_TRI_BU_PS_TRIPLIXAM_COM_REV_OR

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2020	2590326/20-8	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	- Advertências e Precauções (item 5); - Interações Medicamentosas (item 6); - Reações adversas (item 9); - Superdose (item 10); - Dizeres legais	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30
28/10//2020	3761083/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas (item 9);	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30
12/11/2021	4489109/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Advertências e Precauções (item 5); - Interações Medicamentosas (item 6); - Reações adversas (item 9).	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30

10/11/2022	4928246/22-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Advertências e Precauções (item 5); - Interações Medicamentosas (item 6); - Reações adversas (item 9)	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30
23/01/2023	0069815/23-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Contraindicação (item 4); - Advertências e Precauções (item 5); - Interações Medicamentosas (item 6); - Superdose (item 10).	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30
03/04/2024	0418578/24-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações; - Cuidados de armazenamento do medicamento (item 7).	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10

18/10/2024	1437964/24-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10
05/11/2025	1465428/25-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30 (10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10

xx/01/2026	A ser gerado	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p>	VPS	<p>(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30</p> <p>(5,0 + 1,25 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10</p> <p>(5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30</p> <p>(5,0 + 1,25 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10</p> <p>(10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30</p> <p>(10,0 + 2,5 + 5,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10</p> <p>(10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 30</p> <p>(10,0 + 2,5 + 10,0) MG COM REV CT FR PLAS PP OPC X 10</p>
------------	--------------	---	----	----	----	----	--	-----	---