

«TRATAMENTO DA HTA EM 2017: DA EVIDÊNCIA À PRÁTICA CLÍNICA»



O cenário do tratamento da hipertensão arterial (HTA) tem vindo a melhorar na última década, mas ainda há muito espaço de melhoria, uma vez que os estudos mostram que existem muitos hipertensos não controlados.

Este foi o principal ponto de partida do Simpósio «Tratamento da HTA em 2017: da evidência à prática clínica» que contou com as participações do Professor Doutor Luís Martins e do Professor Doutor Roberto Ferrari. Às centenas de médicos presentes no Simpósio, os especialistas alertaram para o facto de ainda persistirem muitos hipertensos não controlados que continuam medicados com monoterapias ou que já fazendo associações de anti-hipertensores, não estão a beneficiar dos fármacos com a melhor evidência científica. Neste contexto, a evidência científica da associação dupla perindopril/amlodipina e da associação tripla perindopril/amlodipina/indapamida tem vindo a reafirmar-se ao longo dos anos.

Texto elaborado com base no Simpósio apoiado pela Servier Portugal



Prof. Doutor Luís Martins

A reunião foi conduzida pelo Prof. Doutor Luís Martins, diretor do Departamento de Cardiologia do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga e Ex-Presidente da Sociedade Portuguesa de Hipertensão que, na introdução, começou por lembrar que a HTA “é o principal fator de risco para a causa de morte mais importante em Portugal que é a doença cérebro-cardiovascular, nomeadamente a doença cerebrovascular”.

O especialista socorreu-se dos dados do estudo PHYSA - *Portuguese Hypertension and Salt Study*, publicado no *Journal of Hypertension*, em 2014, para lembrar que na população portuguesa a prevalência da hipertensão é de 42,2% e que um número importante desses hipertensos ainda tem a Pressão Arterial (PA) >140/90 mmHg, embora o cardiologista tenha reconhecido que o cenário “melhorou substancialmente nos últimos anos”.

A expressão do “copo meio cheio, meio vazio” ainda acompanha o tratamento da HTA. Isto porque apesar da melhoria nas taxas de controlo e no número de doentes tratados, ainda persiste um grupo significativo de hipertensos que não consegue alcançar o controlo tensional desejado e muitos doentes ainda não têm acesso aos tratamentos com mais evidência, em termos de eficácia.

Dados nacionais estão melhores... mas há ainda muito espaço para melhorar de forma significativa o panorama nacional do controlo da HTA

Para o Prof. Doutor Luís Martins, é de louvar o facto de o País ter passado, em cerca de uma década, de uma taxa de controlo da HTA de 11% para 43%. Ainda assim, sublinhou: “Estamos bem, mas podemos estar melhor, porque continuamos a ter elevadas taxas de mortalidade e morbilidade cardiovascular (CV) e temos ainda 44% de doentes hipertensos que apesar de estarem medicados não têm a pressão arterial controlada”.

“Quando realizámos o estudo PHYSA alertámos para a necessidade de melhorar o panorama do controlo da PA em Portugal”, lembrou o orador.

Nesta caracterização da realidade nacional ficou claro que 53% dos doentes hipertensos não controlados ainda estavam medicados com monoterapias e que apenas 47% tomavam associações de dois ou mais fármacos.

O palestrante reconheceu que “parte do êxito no combate à HTA resulta da utilização da terapêutica de associação, admitindo que é

“(...) a monoterapia continua a diminuir e as associações de dois e três fármacos estão a aumentar, o que tem como resultado, o aumento do número de doentes hipertensos controlados”.

Prof. Doutor Luís Martins

possível melhorar este cenário, com a utilização de mais associações de fármacos, prioritariamente associações fixas. O estudo ConTA, publicado um ano depois do PHYSA, mostrou uma realidade consistente com a já referida; 34% dos doentes medicados com monoterapia e 46% com terapêutica de associação, dando nota de um aumento do número de doentes que fazia dois fármacos anti-hipertensores, o que se refletiu num aumento da taxa de controlo da PA para os 46%.

Mais recentemente, um estudo realizado na Madeira mostrou que a monoterapia continua a diminuir e que as associações de dois e três fármacos estão a aumentar, o que tem como resultado um aumento do número de doentes hipertensos controlados. De acordo com o orador os entraves à melhoria do controlo da HTA prendem-se “essencialmente com as terapêuticas farmacológicas utilizadas e o contexto social onde o doente se insere - referindo-se concretamente aos problemas da adesão à terapêutica, à sobrecarga de tomas e à própria atuação dos clínicos, que por vezes não recorrem às terapêuticas reconhecidamente mais eficazes”. Por estas razões o Prof. Doutor Luís Martins deixou o desafio de melhorar o controlo dos doentes hipertensos.

A evidência científica deve suportar as opções terapêuticas

O Prof. Doutor Roberto Ferrari abordou em seguida as evidências que suportam a escolha dos medicamentos com maior demonstração científica no tratamento da HTA.

O professor de Cardiologia da Universidade de Ferrara, em Itália, e Ex-Presidente da Sociedade Europeia de Cardiologia começou por lembrar que “as *guidelines* das Sociedades Europeias de Hipertensão e Cardiologia sugerem que, se a pressão arterial estiver elevada ou se o doente tiver um risco CV elevado, é recomendada a utilização de associação de dois fármacos, em vez de optar por um só fármaco”.

E estando nas mãos dos médicos a escolha dos fármacos mais adequados para cada hipertenso, a primeira dúvida que pode surgir é se é preferível optar por um IECA ou por um ARA II, já que ambas as classes atuam no mesmo sistema de regulação.

Números

42% Prevalência da hipertensão em Portugal.

44% Percentagem de doentes hipertensos que apesar de estarem medicados não têm a PA controlada.

80% Percentagem de doentes hipertensos em Portugal que necessita de tratamento com medidas gerais e com associações fixas.

Para responder a esta questão, o orador italiano socorreu-se de uma meta-análise publicada por Strauss MH. *et al.* no jornal *Circulation* que analisou 11 estudos com ARA II e 39 com IECA, tendo os investigadores concluído que, nos doentes hipertensos, os ARA II não tiveram impacto positivo na redução do risco de mortalidade total e do risco de mortalidade CV, *versus* o comparador. Também nesta meta-análise, e embora se registre uma melhoria na taxa de Acidente Vascular Cerebral (AVC) com ARA II, “surpreendentemente observou-se um aumento de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)” com ARA II *versus* o comparador, sublinhou o docente da Universidade de Ferrara.

Um cenário completamente diferente foi observado nesta meta-análise, nos estudos com IECA. De facto, os IECA revelaram-se capazes de reduzir o risco de mortalidade total, e o risco de mortalidade CV, bem como de reduzir a taxa de AVC e a ocorrência de EAM, *versus* o comparador.

Mais recentemente, outros estudos - como o NAVIGATOR, o ROADMAP e o KYOTO - mostraram consistentemente que os ARA II, contrariamente ao que acontece com os IECA, “não protegem o coração, proteção esta desejável, uma vez que os eventos cardíacos são uma consequência da HTA”.

Atendendo a esta evidência, para o Prof. Doutor Roberto Ferrari torna-se muito clara a resposta à questão sobre a escolha de um IECA ou de um ARA II: “Temos de usar um IECA”.

Perindopril, o IECA com resultados mais robustos

Perante a escolha de um IECA, a pergunta seguinte é qual o IECA a utilizar?

O cardiologista italiano lembrou que muito embora “todos os IECA disponíveis no mercado reduzam a PA, alguns deles são capazes de melhorar o prognóstico CV dos doentes”, como foi demonstrado em alguns estudos.

No estudo QUIET, o quinapril não foi capaz de reduzir a morte CV e o EAM comparativamente com o placebo, exemplificou.

Também o trandolapril, no estudo PEACE, não foi capaz de reduzir os eventos CV.

No estudo HOPE, o ramipril demonstrou benefícios para os doentes de muito alto risco.

No estudo EUROPA, que avaliou o tratamento com perindopril em doentes coronários, ficou demonstrada uma redução significativa do risco de mortalidade CV e da ocorrência do EAM.

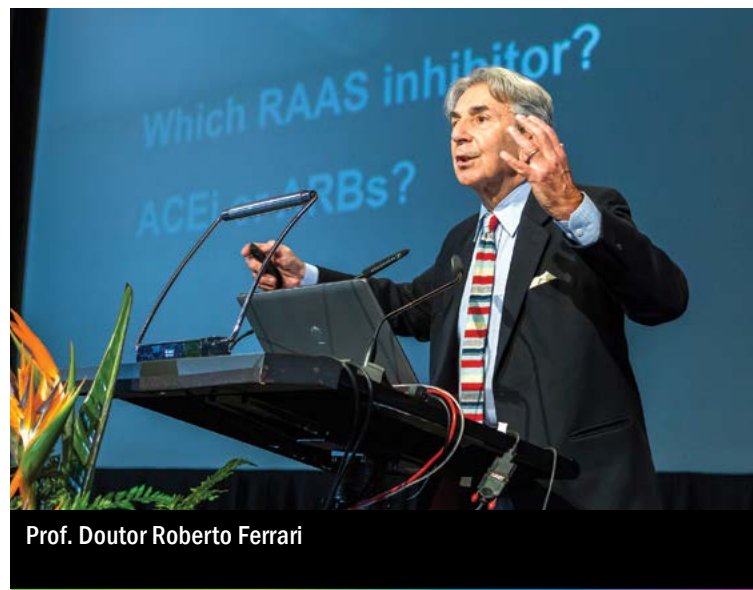
Para o Prof. Doutor Roberto Ferrari estes resultados tão diferentes fazem-nos pensar “porque os quatro fármacos mostraram ser eficazes na redução da PA?”.

Não obstante, ficou claro que nem todos os IECA comprovaram ser eficazes a proteger o coração e, como sublinhou o especialista, “reduzir a pressão arterial é bom, mas não é tudo” no tratamento da HTA.

A chave para entender porque alguns IECA, nomeadamente o perindopril, protege o coração parece estar na ação que este fármaco consegue ter no endotélio arterial.

“O perindopril foi o único IECA a conseguir proteger o endotélio ao longo do seu continuum como ficou comprovado nos estudos EUROPA, ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREAMI, PEP CHF que envolveram cerca de 60 mil doentes”.

Prof. Doutor Roberto Ferrari



Segundo explicou o cardiologista, a formação e progressão da placa de aterosclerose decorre da “luta entre a morte e regeneração do endotélio” onde as células se “suicidam e regeneram a cada três meses”. Quando este processo de morte celular não é compensado com a regeneração do endotélio, ocorre uma descontinuidade na parede dos vasos e será precisamente aí que começa e irá progredir a arterosclerose.

Nessa medida, salientou, torna-se importante medir o balanço entre a apoptose e a regeneração do endotélio. Num sub-estudo (*in-vitro*) do estudo EUROPA, publicado em 2006 por Ceconi C. *et al.* no jornal *Cardiovascular Research* foi avaliada a apoptose endotelial. Os resultados, considerados “muito interessantes” pelo especialista italiano, mostraram que ao fim de um ano de tratamento com placebo registou-se um aumento da apoptose endotelial; já no grupo tratado com perindopril registou-se um claro declínio na taxa de apoptose, relatou o especialista.

Perante este resultado, foi necessário perceber o efeito anti-apoptótico dos diferentes IECA. Comprovou-se que o enalapril, o trandolapril e o quinapril não reduzem a apoptose, ao contrário do que se observou, por exemplo, com o perindopril, que demonstrou um efeito anti-apoptótico. Já no campo da regeneração do endotélio, explicou o palestrante, concluiu-se recentemente que a medula óssea também produz Células Progenitoras Endoteliais (CPE) que são depois incorporadas nos vasos sanguíneos. Ao avaliar o efeito do perindopril na produção de CPE depois de três e seis meses de tratamento ficou claro que

Destaques

A associação perindopril/amlodipina é uma associação com uma evidência muito robusta:

- Tem uma eficácia demonstrada em diferentes tipos de hipertensos (idosos, diabéticos, pós-AVC e pós-EAM)
- Demonstrou reduzir o AVC, o EAM, o risco de mortalidade cardiovascular e o risco de mortalidade total (no estudo ASCOT).

“ocorre um significativo aumento da produção destas células” o que, para o especialista, permite concluir, com segurança, que “a inibição da ECA com perindopril reduz a apoptose e aumenta a regeneração do endotélio e, como consequência, este fármaco mantém a continuidade do endotélio, travando a evolução do processo aterosclerótico”. É por esse motivo que, considera o Prof. Doutor Roberto Ferrari, o perindopril consegue prevenir a ocorrência de EAM.

Além disso, acrescentou o cardiologista, o perindopril foi o único IECA “a conseguir proteger o endotélio ao longo do seu *continuum* como ficou comprovado nos estudos EUROPA, ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREAMI, PEP CHF que envolveram cerca de 60 mil doentes”.

Terapêutica de associação baseada no perindopril: benefícios do efeito sinérgico da associação perindopril/amlodipina

Depois de apresentar a evidência que aponta o perindopril como um IECA muito eficaz na melhoria do prognóstico CV, o orador prosseguiu demonstrando os benefícios das associações terapêuticas baseadas no perindopril, nomeadamente a associação perindopril/amlodipina.

A terapêutica de associação já é considerada pelas diversas *guidelines* como a mais assertiva para o tratamento da larga maioria dos hipertensos e, nessa medida, será necessário escolher a classe terapêutica para associar ao IECA perindopril.

Uma vez mais recorrendo à evidência científica, o Prof. Doutor Roberto Ferrari sublinhou os resultados do estudo ASCOT, publicado por Dahlof B. *et al.* na revista *Lancet* em 2005. Este estudo que avaliou mais de 19 mil doentes hipertensos demonstrou que a associação perindopril/amlodipina revelou muitos benefícios *versus* o comparador, ao reduzir o risco de mortalidade total, o risco de mortalidade CV, o AVC fatal e não fatal. De acordo com o Prof. Ferrari este estudo vem comprovar que a amlodipina é “um ótimo fármaco para associar ao perindopril devido ao efeito sinérgico destas duas classes a nível clínico e molecular”.

Na sua comunicação, o professor de Cardiologia debruçou-se sobre a sinergia clínica e molecular entre o perindopril e a amlodipina, uma vez mais com recurso a evidência científica. A nível clínico, o trabalho de Verdecchia P. *et al.* publicado no jornal *Hypertension* em 2005, analisou as conclusões de 28 estudos com 175 mil doentes

Destaques

Associação perindopril/amlodipina/indapamida é uma opção importante porque:

- Cerca de 30% dos doentes em Portugal necessitam de uma associação tripla de fármacos;
- A associação perindopril/indapamida/ACC no estudo ADVANCE CCB demonstrou reduzir o risco da mortalidade total em 28%;
- A indapamida demonstrou ser eficaz e ter um efeito metabólico positivo.

e mostrou que os IECA são mais eficazes na redução do risco de doença coronária. Já os ACC reduzem o risco de AVC. “Nessa medida, quando se associam estes dois fármacos, conseguimos atuar ao nível cardiovascular com o perindopril e ao nível vascular com a amlodipina”, salientou o cardiologista.

Outro ponto importante focado pelo orador foi o da sinergia molecular, onde os IECA atuam ao nível do endotélio promovendo a vasodilatação enquanto os ACC atuam ao nível do músculo, que aumenta o tónus da artéria.

Vantagens da associação perindopril/amlodipina/indapamida

Mas por vezes é necessário acrescentar um terceiro fármaco ao tratamento da hipertensão e a classe escolhida deve ser um diurético e mais uma vez, coloca-se a questão: “qual a melhor opção?”.

Segundo as *guidelines* britânicas do NICE, quando é necessário um diurético, a escolha deve recair sobre os diuréticos aparentados das tiazidas, tal como a indapamida, em detrimento de um diurético tiazídico convencional, como a hidroclorotiazida. Isto porque, explicou o orador, a indapamida tem um efeito metabólico positivo. Em conclusão o Prof. Ferrari afirmou que a associação perindopril/indapamida/ACC é eficaz na redução da PA e demonstrou uma redução de risco da mortalidade total em 28%, tal como mostram os resultados do estudo ADVANCE CCB.

Mensagens-chave



Prof. Doutor Roberto Ferrari

- O objetivo do tratamento da HTA é reduzir a PA e reduzir o risco de mortalidade CV;
- A evidência científica mostra que os IECA são melhores que os ARA II na prevenção CV e na redução da mortalidade total, mesmo na população diabética;
- Se a comunidade médica continuar a ignorar a evidência e continuar a escolher ARA II para o tratamento da HTA, os doentes continuarão a ser privados dos benefícios dos IECA, que têm forte e clara evidência científica de superioridade.

Mensagens-chave



Prof. Doutor Luís Martins

- Apesar da melhoria nas taxas de controlo e do número de doentes tratados, ainda persiste um grupo significativo de hipertensos que não consegue alcançar o controlo tensional desejado;
- Os fármacos não são todos iguais no *continuum* cardiovascular. Todos atuam na PA, mas só alguns atuam diretamente nos vasos e protegem o coração. Até agora, foi o perindopril que demonstrou ser capaz de interromper este *continuum* vascular;
- As associações são a base da terapêutica e as associações que têm mais evidência são a associação perindopril/amlodipina e a associação perindopril/amlodipina/indapamida.

Perguntas & Respostas

O simpósio suscitou grande interesse nos participantes das XXI Jornadas Nacionais Patient Care. Com o dinamismo e pertinência das duas intervenções, muitos foram os participantes que quiseram esclarecer dúvidas, colocando questões:

Muito se tem falado no *continuum* vascular na hipertensão. Qual a importância desse *continuum* na escolha do anti-hipertensor?

Prof. Doutor Roberto Ferrari

Quando tratamos um hipertenso não devemos considerar apenas a pressão arterial como o alvo terapêutico mas devemos também ter em conta o *continuum* cardiovascular. Devemos ponderar qual o melhor tratamento, ter em conta se existem fatores de risco - colesterol elevado ou diabetes - que podem influenciar esse *continuum* cardiovascular.

É importante prevenir a evolução do *continuum* cardiovascular. Os dados apresentados mostram evidência clara de que é possível atuar sobre o *continuum* cardiovascular com o perindopril, e consequentemente com as associações perindopril/amlodipina e perindopril/amlodipina/indapamida.

Prof. Doutor Luís Martins

Lembro que o *continuum* cardiovascular se inicia nos fatores de risco e termina com a morte. Embora as *guidelines* afirmem que os fármacos são todos iguais, quando pensamos na sua atuação no *continuum* cardiovascular, a evidência comprova que não o são. A hipertensão é sobretudo uma doença vascular e se a essência da doença hipertensiva é o vaso, o que está por trás do *continuum* cardiovascular é o *continuum* da lesão endotelial da arteriosclerose, a rigidez arterial, o aumento da pressão de pulso, o aumento da pressão aórtica. E só há um fármaco que até agora demonstrou ser capaz de interromper este *continuum* vascular, o perindopril, o que explica as diferenças de redução no risco mortalidade verificadas nos estudos.

Tendo em conta que em Portugal os utentes morrem sobretudo de AVC, qual a sua opinião sobre a escolha entre ieca e ara II?

Prof. Doutor Luís Martins:

A evidência apresentada pelo Prof. Doutor Roberto Ferrari torna fácil a opção: claramente, é o IECA. Sabemos, dos vários estudos apresentados, que o IECA é um fármaco

eficaz na redução de eventos cérebro-cardiovasculares. A meta-análise que compara IECA com ARA II em todos os *endpoints* da pressão arterial - o AVC, a doença coronária e a insuficiência cardíaca - mostra que os IECA são muito eficazes.

As associações têm benefícios, em termos de eficácia e em termos de efeitos colaterais. Já em termos de custos, faz ou não diferença se forem associações livres ou fixas?

Prof. Doutor Luís Martins:

As associações são a base da terapêutica na hipertensão. Mais de 80% dos doentes em Portugal são para tratar, imediatamente, com medidas gerais e com associações.

Diria que a opção deve ser pelas associações fixas uma vez que estas aumentam a eficácia e poupam custos porque estimulam a adesão à terapêutica. A adesão à terapêutica é uma componente essencial na doença crónica, nomeadamente na hipertensão, e a forma de aumentar a adesão e obter melhores resultados é diminuindo o número de comprimidos que o doente tem de tomar. Quando estimulamos a adesão à terapêutica, seja ela na diabetes, na insuficiência cardíaca, na hipertensão ou na dislipidemia, é evidente que o doente toma mais vezes os

comprimidos e ao tomá-los há um gasto imediato maior. Mas é preciso não nos esquecermos que segundo as estatísticas americanas, por 400 dólares que o doente gaste a mais num ano, poupa 8 mil dólares de custos de saúde. Ou seja, no imediato devemos estimular a adesão à terapêutica porque vamos poupar muito dinheiro a prazo.

E em Portugal estamos muito à frente no que diz respeito às *guidelines*. Temos o Processo Assistencial Integrado do Risco Vascular no Adulto, que reviu as normas de orientação no tratamento da hipertensão, o qual nos diz que os doentes com risco moderado, alto e muito alto devem começar imediatamente com uma associação de anti-hipertensores, de preferência uma associação fixa.

COVERAM®



Perindopril arginina / amlodipina

1 comprimido/dia

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Nome do medicamento: COVERAM 5 mg/ 5 mg; COVERAM 5 mg/ 10 mg; COVERAM 10 mg/ 5 mg; COVERAM 10 mg/ 10 mg. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada comprimido contém 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina e 6,935 mg de Amlodipina besilato equivalente a 5 mg de Amlodipina. Cada comprimido contém 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina e 13,870 mg de Amlodipina besilato equivalente a 10 mg de Amlodipina. Cada comprimido contém 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina e 6,935 mg de Amlodipina besilato equivalente a 5 mg de Amlodipina. Cada comprimido contém 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina e 13,870 mg de Amlodipina besilato equivalente a 10 mg de Amlodipina. Excipiente: lactose monohidratada. **Forma farmacêutica*:** Comprimido. **Indicações terapêuticas:** COVERAM está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão arterial essencial e/ou doença coronária arterial estável, em doentes já controlados com Perindopril e Amlodipina administrados em simultâneo e com o mesmo nível de dosagem. **Posologia e modo de administração:** Via oral. Um comprimido por dia, numa toma, de preferência de manhã e antes duma refeição. A associação fixa não é recomendada para terapêutica inicial. Se for necessário alterar a posologia, a dose de COVERAM pode ser modificada ou pode ser considerada a titulação individual com os componentes isolados. **Doentes com compromisso renal e idosos:** A eliminação do perindoprilato está diminuída nos idosos e nos doentes com compromisso renal. Assim o seguimento médico usual, inclui frequente monitorização da creatinina e potássio. COVERAM pode ser administrado em doentes com Clcr \geq 60ml/min, e não é recomendado para doentes com Clcr $<$ 60ml/min. Nestes doentes, recomenda-se uma titulação individual da dose com os componentes isolados. A amlodipina utilizada em doses similares nos doentes idosos ou jovens é igualmente bem tolerada. Recomenda-se o tratamento com doses normais nos idosos, mas o aumento da dosagem deve ser feito com cuidado. Alterações nas concentrações plasmáticas de Amlodipina não estão relacionadas com o grau de compromisso renal. Amlodipina não é dialisável. **Doentes com compromisso hepático:** Não foram estabelecidas recomendações de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; assim sendo, a seleção da dose deve ser cuidadosa e deve começar pela dose mais baixa do intervalo de doses. Para encontrar a dose inicial e de manutenção ideal nos doentes com compromisso hepático, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a combinação livre de amlodipina e perindopril. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. Nos doentes com compromisso hepático grave, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente. População pediátrica: COVERAM não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que a eficácia e tolerância do perindopril e amlodipina em associação ainda não estão estabelecidas em crianças e adolescentes. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao Perindopril ou a qualquer outro IECA; Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs; Angioedema hereditário ou idiopático; Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções de PRECAUÇÕES*, GRAVIDEZ* e ALEITAMENTO*). **Utilização concomitante com produtos contendo aliscireno em doentes diabéticos ou insuficientes renais (TFG $<$ 60 ml/min/1.73 m²) (ver secções INTERAÇÕES* e propriedades Farmacodinâmicas):** Hipotensão grave; Hipersensibilidade à Amlodipina ou derivados das dihidropiridinas; Choque, incluindo choque cardiogénico; Obstrução do infundíbulo de saída do ventrículo esquerdo (por ex. grau de estenose aórtica elevado); Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio. Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização*:** **Precauções especiais:** **Ligadas ao Perindopril:** 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. Isto pode acontecer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, o COVERAM deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas; Angioedema associado a edema da laringe pode ser fatal. **Reações anafiláticas durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):** raras vezes, os doentes experimentaram reações anafiláticas com risco de vida, reações evitadas com a interrupção temporária do tratamento antes dos exames. **Reações anafiláticas durante a dessensibilização:** evitadas com a interrupção temporária do tratamento antes dos exames. Estas reações reaparecem após toma inadvertida. **Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia:** precaução extrema em doentes com doença vascular do colagénio, terapêutica imunossupressora, tratados com alopurinol ou procainamida, é aconselhável vigiar os glóbulos brancos periodicamente; **Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** uso concomitante de inibidores ECA, antagonistas do receptor da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e redução da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Duplo bloqueio de SRAA é não portanto recomendado. Os inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II não devem ser associados em doentes com nefropatia diabética. **Gravidez:** Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. **Precauções de utilização:** **Hipotensão:** Os IECAs podem causar diminuição da pressão arterial. Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática (depleção de volume ou com hipertensão renina-dependente grave), a pressão arterial, função renal e potássio sérico devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com COVERAM. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contra-indicação para doses adicionais, desde que a pressão arterial tenha aumentado após a expansão do volume. As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente cerebrovascular; Estenose valvular aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica: Como com outros IECAs, o perindopril deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e com obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo tal como na estenose aórtica ou na cardiomiopatia hipertrófica; **Doentes com insuficiência cardíaca:** usar com precaução. **Insuficiência renal ligeira:** monitorizar o potássio e a creatinina; recomenda-se a titulação individual dos monocomponentes se clearance da creatinina $<$ 60 ml/min. Em doentes com estenose da artéria renal, a ureia e creatinina séricas podem aumentar; com hipertensão renovascular, risco de hipotensão grave e insuficiência renal. **Insuficiência renal:** A amlodipina não é dialisável. **Insuficiência hepática:** raramente os inibidores da ECA foram associados a um síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte: parar o tratamento no caso de icterícia ou aumento acentuado de enzimas hepáticas. **Insuficiência hepática ligeira:** aumento gradual da dose e avaliação cuidadosa no caso de insuficiência hepática grave. **Indivíduos de raça negra:** o perindopril pode ser menos eficaz e causar uma taxa mais elevada de angioedema do que em outras raças. **Tosse não produtiva. Cirurgia/Anestesia:** interromper o tratamento um dia antes da cirurgia. **Hipercalemia:** avaliação frequente de potássio sérico no caso de insuficiência renal, agravamento da função renal, idade ($>$ 70 anos), diabetes mellitus, desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio e sais de potássio. **Doentes diabéticos:** Em doentes diabéticos tratados com anti-diabéticos orais ou insulina, o controlo da glicemia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um IECA. **Ligadas à Amlodipina:** **Crise hipertensiva:** A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas. **Doentes idosos:** aumento da dose com precaução. **Ligadas ao COVERAM:** Devido à presença de lactose, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, má absorção de glicose-galactose, ou insuficiência de lactase de Lapp, não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação*:** Não recomendadas: **Diuréticos poupadores de potássio,** suplementos de potássio ou substitutos de potássio contendo sal, lítio, estramustina, dantroleno (infusão), toranja ou sumo de toranja. **Cuidados especiais:** Produtos medicinais anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) incluindo aspirina \geq 3 g/dia, anti-diabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglicémicas), indutores CYP3A4, inibidores CYP3A4, baclofeno. **A ter em consideração:** Diuréticos, simpatomiméticos, ouro, anti-hipertensores, vasodilatadores, corticosteróides, tetracosactida, alfa-bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxozosina, tamsulosina, terazosina), amifostina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos, outros produtos medicinais com propriedades anti-hipertensivas. **Gravidez e amamentação*:** Não recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez e aleitamento. **Contra-** indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. **Fertilidade*:** Alterações bioquímicas reversíveis de espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. **Condução e Utilização de Máquinas*:** Pode estar comprometida em caso de tonturas, cefaleias, fadiga, má disposição ou náuseas. **Efeitos indesejáveis*:** Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados durante o tratamento com Perindopril (Per.) ou Amlodipina (Am.) administrados separadamente e são apresentados pela classificação MedDRA por sistema e sob a seguinte frequência: Muito frequente (\geq 1/10); frequente (\geq 1/100 a $<$ 1/10); pouco frequente (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100); raro (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000); muito raro ($<$ 1/10.000); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Leucopenia/neutropenia: Am./Per.-Muito raro; Agranulocitose ou pancitopenia: Per.-Muito raro; Trombocitopenia: Am./Per.-Muito raro; Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita em G-6PDH: Per.-Muito raro; Diminuição da hemoglobina e hematócrito: Per.-Muito raro. **Doenças do sistema imunitário:** Reações alérgicas: Am.-Muito raro; Per.-Pouco frequente. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Hiperglicémia: Am.-Muito raro; Hipoglicémia: Per.-Desconhecida. **Perturbações do foro psiquiátrico:** Insónia: Am.-Pouco frequente; Alterações do humor (incluindo ansiedade): Am./Per.-Pouco frequente; Depressão: Am.-Pouco frequente; Perturbações do sono: Per.-Pouco frequente; Confusão: Am.-Raro/Per.-Muito raro; **Doenças do sistema nervoso:** Sonolência (especialmente no início do tratamento): Am.-Frequente; Vertigem (especialmente no início do tratamento): Am./Per.-Frequente; Cefaleia (especialmente no início do tratamento): Am./Per.-Frequente; Disgeusia: Am.-Pouco frequente/Per.-Frequente; Tremor: Am.-Pouco frequente; Hipoestasia: Am.-Pouco frequente; Parestesia: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Síncope: Am.-Pouco frequente; Hipertonía: Am.-Muito raro; Neuropatia periférica: Am.-Muito raro; **Afeções oculares:** Alteração da visão (incluindo diplopia): Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; **Afeções do ouvido e do labirinto:** Zumbidos: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; **Cardiopatias:** Palpitações: Am.-Frequente; Angina de peito: Per.-muito raro; Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco: Am./Per.-Muito raro; Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular): Am./Per.-Muito raro; **Vasculopatias:** Rubor: Am.-Frequente; Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão): Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; AVC possivelmente secundário a excessiva hipotensão em doentes de alto risco: Per.-Muito raro; Vasculite: Am.-Muito raro; Per.-Desconhecida; **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Dispneia: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Riníte: Am.-Pouco frequente; Per.-Muito raro; Tosse: Am.-Muito raro; Per.-Frequente; Broncospasmo: Per.-Pouco frequente; Pneumonia eosinofílica: Per.-Muito raro; **Doenças gastrointestinais:** Hiperplasia gengival: Am.-Muito raro; Dor abdominal, náusea: Am./Per.-Frequente; Vômito: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Dispepsia: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Alteração dos hábitos intestinais: Am.-Pouco frequente; Secura de boca: Am./Per.-Pouco frequente; Diarreia, obstipação: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Pancreatite: Am./Per.-Muito raro; Gastrite: Am.-Muito raro; **Afeções hepatobiliares:** Hepatite, icterícia: Am.-Muito raro; Hepatite citolítica ou colestática: Per.-Muito raro; Aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase): Am.-Muito raro; **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Edema de Quincke: Am.-Muito raro; Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe: Am.-Muito raro; Per.-Pouco frequente; Eritema multiforme: Am./Per.-Muito raro; Alopecia: Am.-Pouco frequente; Púrpura: Am.-Pouco frequente; Descoloração cutânea: Am.-Pouco frequente; Hiperhidrose: Am./Per.-Pouco frequente; Prurido: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Erupção cutânea, exantema: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Urticária: Am.-Muito raro; Per.-Pouco frequente; Síndrome de Stevens-Johnson: Am.-Muito raro; Dermatite esfoliativa: Am.-Muito raro; Fotossensibilidade: Am.-Muito raro; **Afeções musculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Inchaço dos tornozelos: Am.-Frequente; Artralgias, mialgias: Am.-Pouco frequente; Câibras musculares: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Lombalgias: Am.-Pouco frequente; **Doenças renais e urinárias:** Alterações da micção, nictúria, aumento da frequência urinária: Am.-Pouco frequente; Per.-Pouco frequente; Per.-Pouco frequente; Insuficiência renal aguda: Per.-Muito raro; **Doenças dos órgãos genitais e da mama:** Impotência: Am./Per.-Pouco frequente; Ginecomastia: Am.-Pouco frequente; **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Edema: Am.-Frequente; Fadiga: Am.-Frequente; Dor no peito: Am.-Pouco frequente; Astenia: Am.-Pouco frequente; Per.-Frequente; Dor: Am.-Pouco frequente; Mal-estar: Am.-Pouco frequente; **Exames complementares de diagnóstico:** Aumento de peso, diminuição de peso: Am.-Pouco frequente; Elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina sérica: Per.-Raro; Aumento da ureia no sangue e creatinina sérica, hipercalemia: Per.-Desconhecida. **Sobredosagem* Propriedades*:** O Perindopril é um inibidor do enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Inibidor do Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA). A amlodipina é um inibidor do influxo de iões de cálcio do grupo das dihidropiridinas (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista do íão de cálcio) e inibe o influxo transmembranário dos iões de cálcio para as células miocárdicas e muscular lisa vascular. **Apresentação*:** Caixa de 10 comprimidos de Coveram 5 mg/5 mg; caixa de 30 comprimidos de Coveram 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. Comparticipado pelo Escalão B. **MSRM. Para mais informações deverá contactar o representante do titular da autorização de introdução no mercado:** SERVIER PORTUGAL - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128.1069-133 LISBOA - Telefone: 213122000 - Fax:213122090. RCM aprovado em julho 2012. IECRCM 27.04.2017. ***Para uma informação completa por favor leia o resumo das características do medicamento.** 1. Dahlöf B et al. *Lancet*. 2005;366:895-906. 2. Dolan E et al. *J Hypertens*. 2009;27:876-885. 3. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-480. 4. The CAFE Investigators. (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225.

TRIPLEXAM®

Perindopril Indapamida Amlodipina 1 comprimido/dia

O PODER da EVIDÊNCIA em associação fixa tripla



Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento. Nome do Medicamento: Triplexam® 5mg/1,25mg/5mg comprimidos revestidos por película; Triplexam® 5mg/1,25mg/10mg comprimidos revestidos por película; Triplexam® 10mg/2,5mg/5mg comprimidos revestidos por película; Triplexam® 10mg/2,5mg/10mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO*:** Triplexam® 5mg/1,25mg/5mg comprimidos revestidos por película contêm 5 mg de Perindopril arginina (per)/ 1,25 mg de Indapamida (ind)/5 mg de Amlodipina (amlo); Triplexam® 5mg/1,25mg/10mg comprimidos revestidos por película: 5mg per/1,25mg ind/10mg amlo; Triplexam® 10mg/2,5mg/5mg comprimidos revestidos por película: 10mg per/2,5mg ind/5mg amlo; Triplexam® 10mg/2,5mg/10mg comprimidos revestidos por película: 10mg per/2,5mg ind/10mg amlo. **INDICAÇÕES*:** Triplexam® está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em doentes já controlados com a associação fixa perindopril/indapamida e amlodipina tomados com a mesma dose. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO*:** Um comprimido revestido por película de Triplexam por dia, numa única toma, de preferência de manhã e antes de uma refeição. A associação fixa não é recomendada para terapêutica inicial. Se for necessário alterar a posologia, a titulação deve ser feita com os componentes isolados. População pediátrica: não deve ser utilizada. **CONTRAINDICAÇÕES*:** Doentes hemodialisados. Doentes com insuficiência cardíaca descompensada não tratada. Compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min). Compromisso renal moderado (depuração de creatinina inferior a 60 mL/min) para as dosagens de Triplexam 10mg/2,5mg/5mg e 10mg/2,5mg/10mg). Hipersensibilidade às substâncias ativas, às outras sulfonamidas, aos derivados das dihidropiridinas, a qualquer outro IECA ou a qualquer um dos excipientes. Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) associado a prévia terapêutica com IECAs (ver secções Precauções de utilização. Angioedema hereditário ou idiopático. Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções Precauções especiais de utilização e Gravidez e Amamentação). Aleitamento (ver secções Gravidez e Amamentação). Encefalopatia hepática. Compromisso hepático grave. Hipocaliemia. Hipotensão grave. Choque, incluindo choque cardiogénico. Obstrução do infundíbulo de saída do ventrículo esquerdo (p. ex. grau elevado de estenose aórtica). Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio. Utilização concomitante de Triplexam com produtos que contenham aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou com compromisso renal (TFG < 60mL/min/1,73m²) (ver secções Int. Medicamentosas e Prop. Farmacodinâmicas) **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO*:** **Advertências especiais:** Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): IECAs e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não deverão ser usados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética Neutropenia/ agranulocitose/trombocitopenia/anemia: precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alupurinol ou procainamida, ou uma combinação destes fatores de risco, especialmente em caso de compromisso da função renal pré-existente. Monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue. **Hipersensibilidade/angioedema/angioedema intestinal:** interromper o tratamento e monitorizar até a resolução completa dos sintomas. Angioedema associado a edema da faringe pode ser fatal. Uso concomitante de inibidores mTOR (p.e. sirolimus, everolimus, temsirolimus): doentes podem estar em risco aumentado de angioedema (p.e. edema das vias respiratórias ou da língua, com ou sem insuficiência respiratória). **Reações anafilactóides durante a dessensibilização:** precaução em doentes alérgicos tratados com dessensibilização e evitar em imunoterapia com veneno. Suspensão temporária do IECA pelo menos 24 horas antes do tratamento. **Reações anafilactóides durante a aférese com LDL:** interrupção temporária do tratamento com IECA antes de cada aférese. **Doentes hemodialisados:** deve ser considerada a possibilidade de se utilizar outras membranas de diálise, que não as de fluxo elevado ou outros anti-hipertensores que não IECA. **Gravidez:** não deve ser iniciado durante a gravidez, o tratamento deve ser interrompido e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. **Encefalopatia hepática:** interromper tratamento. **Fotosensibilidade:** interromper tratamento. **Precauções de utilização:** **Função renal:** Em alguns doentes hipertensos sem lesões renais pré-existentes aparentes e nos quais as análises de sangue demonstram insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e possivelmente recomçado com uma dosagem mais baixa ou com um único constituinte. A monitorização frequente do potássio e creatinina, após duas semanas de tratamento e após cada dois meses durante o período de estabilização terapêutica. No caso de estenose bilateral da artéria renal ou só com um rim em funcionamento: não recomendado. Risco de hipotensão e/ou insuficiência renal (em casos de insuficiência cardíaca, água e depleção eletrolítica, doentes com pressão arterial inicialmente baixa, estenose arterial renal, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascite): o tratamento deve ser iniciado com uma dose mais baixa e aumentado progressivamente. **Hipotensão e água e depleção de sódio:** risco de hipotensão súbita na presença de depleção sódica pré-existente (em particular em indivíduos com estenose da artéria renal); avaliação regular dos electrólitos plasmáticos, restabelecimento de um volume sanguíneo e pressão arterial satisfatórios, reiniciar o tratamento com uma dose reduzida ou só com um dos constituintes. Níveis de sódio: análises devem ser mais frequentes nos idosos e doentes com cirrose. **Níveis de potássio:** hipercaliemia: monitorizar o potássio sérico na insuficiência renal, deterioração da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos associados a aumentos do potássio sérico. Hipocaliemia: elevado risco nos idosos e/ou indivíduos subnutridos, doentes cirróticos com edema e ascites, doentes coronários e com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, com um intervalo QT longo: análises mais frequentes aos níveis de potássio. Poderá favorecer o aparecimento de *torsades de pointes*, que pode ser fatal. **Níveis de cálcio:** hipercalcemia: o tratamento deve ser interrompido antes da investigação da função paratiróide. **Hipertensão renovascular:** na estenose da artéria renal: o tratamento deve ser iniciado em meio hospitalar com uma dose baixa; e a função renal e os níveis de potássio devem ser avaliados. **Tosse. Aterosclerose:** o tratamento a ser iniciado com uma dose baixa em doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência circulatória cerebral. **Crise hipertensiva. Insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca grave:** precaução nos doentes com insuficiência cardíaca. Em doentes com insuficiência cardíaca grave (grau IV): o tratamento deve iniciar-se sob vigilância médica e com uma dose inicial reduzida. **Estenose da válvula aórtica ou mitral/cardiomiopatia hipertrófica:** precaução em doentes com uma obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo. **Diabéticos:** em doentes com diabetes mellitus insulino-dependentes o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica e com uma dose inicial reduzida; Os níveis de glicémia devem ser cuidadosamente controlados durante o primeiro mês de tratamento ou quando os níveis de potássio são baixos. **Diferenças étnicas:** maior incidência de angioedema em doentes de raça negra e é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em indivíduos de raça negra do que em raça não negra. **Cirurgia / anestesia:** interromper o tratamento um dia antes da cirurgia. **Insuficiência hepática:** deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Raramente, os inibidores da ECA foram associados com um síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) a morte. Descontinuar se desenvolverem icterícia ou aumentos marcados de enzimas hepáticas. **Ácido úrico:** hiperuricemia: tendência para ataques de gota pode estar aumentada. **Idosos:** a função renal e os níveis de potássio devem ser testados antes do início do tratamento. Aumento da dose com cuidado. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** **Contraindicado:** Aliscireno: nos doentes diabéticos ou insuficientes renais. **Não recomendado:** Lítio, Aliscireno em doentes que não os diabéticos ou insuficientes renais, terapêutica concomitante com IECAs e bloqueador dos recetores da angiotensina, estramustina, fármacos poupadores do potássio (p.e. triamtereno, amilorido), sais de potássio, raccadotril, inibidores mTOR (p.e. sirolimus, everolimus, temsirolimus), dantroleno (infusão), toranja ou sumo de toranja. **Uso concomitante que requer cuidados especiais:** baclofeno, anti-inflamatórios não-esteróides e produtos medicinais (incluindo ácido acetilsalicílico em doses elevadas), antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orais), diuréticos não poupadores de potássio e diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona), medicamentos que induzem "Torsades de pointes", anfotericina B (via IV), glucocorticóides e mineralocorticóides (via sistémica), tetracosactido, laxantes estimulantes, glicosídeos cardíacos, alupurinol, indutores CYP3A4, inibidores CYP3A4. **Uso concomitante a considerar:** anti-depressores tipo imipramínicos (tríclicos), neurolépticos, outros fármacos anti-hipertensores, corticosteróides, tetracosactido, Alupurinol, fármacos imunossupressores ou citostáticos, corticosteróides sistémicos ou procainamida, fármacos anestésicos, diuréticos (tiazida ou diuréticos da ansa), gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), simpatomimético, ouro, metformina, meios de contraste iodados, cálcio (sais), ciclosporina, atorvastatina, digoxina, varfarina, tacrolimus, sinvastatina. **GRAVIDEZ* /ALEITAMENTO*:** Contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez Não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. **FERTILIDADE*:** Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. **CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS*:** Podem ocorrer em alguns doentes reações individuais relacionadas com a redução da pressão arterial, especialmente no início do tratamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS*:** **Muito frequentes:** edema. **Frequentes:** tonturas, cefaleia, parestesia, vertigens, sonolência, disgeusia, compromisso visual, diplopia zumbidos, palpitações, rubor, hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão), tosse, dispneia, dor abdominal, obstipação, diarreia, dispepsia, náusea, vômito, alterações dos hábitos intestinais, prurido, erupção cutânea, exantema, espasmos musculares, inchaço dos tornozelos, astenia, fadiga, edema. **Pouco frequentes:** rinite, eosinofilia, hipersensibilidade, hipoglicemia, hipercaliemia, reversível com a descontinuação, hiponatremia, insónia, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão, perturbações do sono, hipoestesia, tremor, síncope, taquicardia, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular), vasculite, broncoespasmo, secra da boca, urticária, angioedema, alopecia, prúpura, descoloração cutânea, hiperidrose, exantema, fotosensibilidade, penfigóide, artralgia, mialgia, dor de costas, alterações da mictrição, nictúria, poliúria, insuficiência renal, impotência, ginecomastia, dor, dor no peito, mal-estar, edema periférico, pirexia, aumento de peso, diminuição de peso, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina no sangue, quedas. **Raros:** confusão, aumento da bilirrubina no sangue, aumento das enzimas hepáticas, agravamento da psoríase. **Muito raros:** agranulocitose, anemia aplástica, pancitopénia, leucopénia, neutropénia, anemia hemolítica, trombocitopénia, reacções alérgicas, hiperglicemia, hipercalcemia, hipertonia, neuropatia periférica, AVC possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco, angina de peito, enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco, pneumonia eosinofílica, hiperplasia gengival, pancreatite, gastrite, hepatite, icterícia, função hepática anormal, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, edema de Quincke, insuficiência renal aguda, diminuição da hemoglobina e hematócrito. **Desconhecidos:** depleção de potássio com hipocaliemia, particularmente grave em certas populações de alto risco, alteração extrapiramidal (sintoma extrapiramidal), miopia, visão turva, torsade de pointes (potencialmente fatal), encefalopatia hepática no caso de insuficiência hepática, possível deterioração de lúpus eritematoso sistémico pré-existente, eletrocardiograma com QT prolongado, aumento da glicémia, aumento do ácido úrico. **SOBREDOSAGEM* - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS*:** Perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina (IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II. Indapamida é um derivado sulfonamídico com anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos. A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos íons para as células cardíacas e da musculatura lisa vascular. **APRESENTAÇÃO*:** Caixas de 10, 30 comprimidos. Participado pelo Escalão B. **MSRM. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. **Para mais informações deverá contactar o representante do titular de AIM: Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas Lda.** Informação científica a cargo de Servier Portugal, Av. António Augusto Aguiar, 128, 1069-133 Lisboa. Telefone 213122000. **RCM aprovado em julho 2014. IECRCM 25.08.2017.*Para uma informação completa por favor leia o Resumo das Características do Medicamento.**