

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Flutensif 1.5 mg / 5 mg comprimidos de liberação modificada  
Flutensif 1.5 mg / 10 mg comprimidos de liberação modificada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA


Um comprimido contém 1,5 mg de indapamida e 6,935 mg de amlodipina besilato equivalente a 5 mg de amlodipina.


Um comprimido contém 1,5 mg de indapamida e 13,87 mg de amlodipina besilato equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipiente com efeito conhecido: 104,5 mg de lactose monoidratada  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de liberação modificada

Comprimido de liberação modificada branco, redondo, com 9 mm de diâmetro, revestido por camada dupla e com  gravado numa face.

Comprimido de liberação modificada rosa, redondo, com 9 mm de diâmetro, revestido por camada dupla e com  gravado numa face.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Flutensif está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão arterial essencial, em doentes já controlados com indapamida e amlodipina administradas em simultâneo e com a mesma dose.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Um comprimido por dia, numa toma, de preferência tomado de manhã, para ser engolido inteiro com água e não mastigado.

A associação fixa não é recomendada para terapêutica inicial.

Se for necessário alterar a posologia, a titulação deve ser considerada com os componentes individuais.

##### Populações especiais

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de Flutensif em crianças e adolescentes não estão estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

*Doentes com compromisso renal (ver secções 4.3 e 4.4):*

Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min), o tratamento está contraindicado. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada não é necessário ajustar a dose.

*Idosos (ver secção 4.4 e 5.2):*

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

*Doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4):*

Nos doentes com compromisso hepático grave, o tratamento está contraindicado.

Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina 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 (ver secção 4.4 e 5.2).

#### Modo de administração

Via oral.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, a outras sulfonamidas, a derivados de dihidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min).
- Encefalopatia hepática ou compromisso grave da função hepática.
- Hipocaliemia.
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (por ex: estenose aórtica grave).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Precauções especiais

*Encefalopatia hepática:*

Quando a função hepática está comprometida, particularmente em caso de desequilíbrio eletrolítico, os diuréticos análogos das tiazidas podem provocar encefalopatia hepática, que pode progredir para coma hepático. Devido à presença de indapamida, se tal ocorrer, a administração de Flutensif deve ser interrompida de imediato.

*Fotossensibilidade:*

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com tiazidas e diuréticos análogos das tiazidas (ver secção 4.8). Se durante o tratamento ocorrerem reações de fotossensibilidade, recomenda-se a interrupção do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, recomenda-se a proteção das áreas expostas ao sol ou a radiações UVA artificiais.

#### Precauções de utilização

*Crise hipertensiva*

A segurança e eficácia da amlodipina nas crises hipertensivas não foram estabelecidas.

### *Equilíbrio hidroeletrólítico*

#### - Natremia:

Deve ser determinada antes do início do tratamento e, posteriormente, em intervalos regulares. A descida da natremia pode ser inicialmente assintomática, pelo que é indispensável uma monitorização regular, devendo ser mais frequente nos idosos e nos doentes cirróticos (ver secções 4.8 e 4.9).

Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, com consequências por vezes graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação e hipotensão ortostática. A concomitante perda de iões de cloreto pode causar uma alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e grau deste efeito são ligeiros.

#### - Caliemia:

A depleção potássica com hipocaliemia constitui o principal risco dos diuréticos tiazídicos e análogos. A hipocaliemia pode causar afeções musculares. Casos de rabdomiólise têm sido relatados, principalmente no contexto de hipocaliemia grave. O risco de aparecimento de hipocaliemia (< 3,4 mmol/l) deve ser prevenido em certas populações de elevado risco, tais como idosos, desnutridos e/ou polimedicados, doentes cirróticos com edema e ascite, indivíduos com doença arterial coronária e com insuficiência cardíaca. Nestes casos, a hipocaliemia aumenta a toxicidade cardíaca dos digitálicos e o risco de arritmias.

Os indivíduos com intervalo QT longo, quer de origem congénita ou iatrogénica, também estão em risco. A hipocaliemia, tal como a bradicardia, é um fator predisponente para arritmias graves, em particular torsades de pointes potencialmente fatais.

Em todas as situações referidas anteriormente é necessário monitorizar a caliemia mais frequentemente. O primeiro controlo do potássio plasmático deve ser efetuado durante a 1ª semana após o início do tratamento.

A deteção duma hipocaliemia exige a sua correção.

#### - Calcemia:

Os diuréticos tiazídicos e análogos podem diminuir a excreção urinária de cálcio e provocar um aumento da calcemia, ligeiro e transitório. Uma acentuada hipercalcemia pode ser devida a hiperparatiroidismo não diagnosticado anteriormente.

O tratamento deve ser interrompido antes de se avaliar a função da paratiroide.

### *Glicemia*

Devido à presença da indapamida, a monitorização da glicemia é importante nos diabéticos, particularmente em presença de hipocaliemia.

### *Insuficiência cardíaca*

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo a longo prazo e controlado por placebo, em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), a incidência reportada de edema pulmonar foi maior no grupo tratado com amlodipina, comparativamente ao grupo tratado com placebo. Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares futuros e a mortalidade.

### *Função renal*

Os diuréticos tiazídicos e análogos só são completamente eficazes quando a função renal está normal ou apenas ligeiramente alterada (creatinemia inferior a valores da ordem de 25 mg/l, ou seja 220 µmol/l, no adulto). No idoso, a creatinemia deve ser ajustada em função da idade, do peso e do sexo do doente.

A hipovolemia, secundária à perda de água e sódio, induzida pelo diurético no início do tratamento, pode provocar uma redução da filtração glomerular, o que pode levar ao aumento da uremia e da creatinemia. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequências nos indivíduos com a função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

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

O efeito da associação Flutensif ainda não foi testado na disfunção renal. Em casos de compromisso renal, as dosagens de Flutensif deverão respeitar as dos componentes individuais quando tomados separadamente.

#### *Ácido úrico*

Devido à presença da indapamida, a tendência para as crises de gota pode estar aumentada nos doentes hiperuricémicos.

#### *Função hepática*

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com compromisso da função hepática. Não foram estabelecidas recomendações de dosagem. A amlodipina deve, pois, ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de dosagens e é necessária precaução tanto no início do tratamento, como no aumento de dose.

O efeito da associação de Flutensif ainda não foi testado na disfunção hepática. Tendo em consideração o efeito da indapamida e amlodipina, Flutensif está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave e é necessária precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

#### *Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado*

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

#### *Atletas*

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

#### *Idosos*

Os idosos podem ser tratados com Flutensif de acordo com a sua função renal (ver secções 4.2. e 5.2).

#### *Excipientes*

Flutensif não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência total de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose.

#### Quantidade de sódio

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

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

#### Ligadas à indapamida:

##### *Combinações não recomendadas*

#### **Lítio:**

Aumento do lítio plasmático com sinais de sobredosagem, tal como numa dieta livre de sal (diminuição da excreção urinária do lítio). Contudo, se a utilização dos diuréticos for necessária, deve efetuar-se uma monitorização cuidadosa do lítio plasmático e adaptar a dose.

##### *Combinações que necessitam de precauções de utilização*

#### **Medicamentos que induzem torsades de pointes tais como, mas não limitados a:**

- agentes antiarrítmicos classe Ia (por ex: quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- agentes antiarrítmicos classe III (por ex: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio),
- alguns antipsicóticos:  
fenotiazinas (por ex: clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),  
benzamidas (por ex: amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),  
butirofenonas (por ex: droperidol, haloperidol),  
outros antipsicóticos (ex: pimozida),  
outras substâncias: (por ex: bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, moxifloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).

Risco aumentado de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes (a hipocaliemia é um fator de risco).

Monitorização e, se necessário, correção da hipocaliemia antes da introdução desta combinação. Monitorização clínica, dos eletrólitos plasmáticos e do ECG.

*Utilizar substâncias que não provoquem torsades de pointes em presença de hipocaliemia.*

#### **AINEs (via sistémica), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico em doses altas ( $\geq 3\text{g/dia}$ ):**

Possível redução no efeito anti-hipertensor da indapamida.

Risco de insuficiência renal aguda em doentes desidratados (diminuição da filtração glomerular).

Hidratar o doente: monitorizar a função renal no início do tratamento.

#### **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs):**

Risco de hipotensão súbita e/ou insuficiência renal aguda, quando se inicia o tratamento com um IECA na presença de uma depleção de sódio preexistente (particularmente em doentes com estenose da artéria renal).

*Na hipertensão*, quando um tratamento diurético anterior tenha provocado depleção de sódio, é necessário:

- parar o diurético 3 dias antes do início do tratamento com o IECA e, se necessário, reiniciar com um diurético hipocaliêmico;
- ou iniciar o IECA com doses baixas e aumentar gradualmente.

*Na insuficiência cardíaca congestiva, iniciar o tratamento com uma dose muito baixa de IECA, possivelmente após a redução na dose do diurético hipocaliêmico concomitante.*

*Em todos os casos, durante as primeiras semanas de tratamento com um IECA, monitorizar a função renal (creatinina plasmática).*

**Outros compostos que provocam hipocaliemia: anfotericina B (via I.V.), gluco e mineralocorticóides (via sistêmica), tetracosactido, laxantes estimulantes:**

Risco aumentado de hipocaliemia (efeito aditivo).

Monitorização da caliemia e correção, se necessário. Ter particular atenção em caso de terapêutica digitálica concomitante. Utilizar laxantes não estimulantes.

**Digitálicos:**

A hipocaliemia favorece os efeitos tóxicos dos digitálicos.

Monitorizar a caliemia e o ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

**Baclofeno:**

Aumento do efeito anti-hipertensor.

Hidratar o doente e monitorizar a função renal no início do tratamento.

**Alopurinol:**

O tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

*Combinações a ter em consideração*

**Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triamtereno):**

Embora as associações racionais sejam úteis para certos doentes, ainda pode ocorrer hipocaliemia ou hipercaliemia (particularmente em doentes com insuficiência renal ou diabetes).

Monitorizar a caliemia e o ECG e, se necessário, rever o tratamento.

**Metformina:**

Risco aumentado da metformina induzir acidose láctica, devido à possibilidade de insuficiência renal funcional associada aos diuréticos e, mais particularmente, aos diuréticos da ansa. Não utilizar a metformina quando a creatinemia ultrapassar 15 mg/l (135 µmoles/l) no homem e 12 mg/l (110 µmoles/l) na mulher.

**Meios de contraste iodados:**

Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, há risco aumentado de insuficiência renal aguda, em particular quando são utilizadas doses elevadas de meios de contraste iodados.

Rehidratação antes da administração do produto iodado.

**Antidepressivos imipramínicos, neurolépticos:**

Aumento do efeito anti-hipertensor e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

**Cálcio (sais de):**

Risco de hipercalcemia resultante da diminuição da eliminação urinária de cálcio.

**Ciclosporina, tacrolímus:**

Risco de aumento da creatinemia sem qualquer alteração dos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção hidrossódica.

**Corticosteróides, tetracosactido (via sistémica):**

Diminuição do efeito anti-hipertensor (retenção hidrossódica pelos corticóides).

Ligadas à amlodipina

**Dantroleno (perfusão):** Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

**Não é recomendada a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja,** uma vez que em alguns doentes a biodisponibilidade pode aumentar, resultando num aumento do efeito de diminuição da pressão arterial.

**Inibidores CYP3A4:** a utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A expressão clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim ser necessários.

Existe um risco aumentado de hipotensão nos doentes que tomem claritromicina e amlodipina. É recomendada observação cuidadosa dos doentes quando tratados concomitantemente com a amlodipina e a claritromicina.

**Indutores CYP3A4:** Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e considerado um ajuste de dose, tanto durante como após o tratamento com medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por ex: rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

**Efeitos da amlodipina com outros medicamentos**

O efeito de diminuição da pressão arterial da amlodipina é aditivo perante o efeito de diminuição da pressão arterial de outros agentes anti-hipertensores.

Em estudos de interações clínicas, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

**Tacrolímus:** Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus, quando apropriado.

**Alvo mecanístico dos inibidores da Rapamicina (mTOR):** os inibidores mTOR, tais como sirolimus, temsirolimus e everolimus, são substratos CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos mesmos.

**Ciclosporina:** Não foram efetuados estudos de interação de medicamentos com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção dos doentes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração mínima de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, devendo a dose de ciclosporina ser reduzida caso seja necessário.

**Sinvastatina:** A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina, comparativamente com a sinvastatina isolada. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

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

Tendo em conta os efeitos dos componentes individuais deste medicamento na gravidez e aleitamento:

Flutensif não é recomendado durante a gravidez.

Flutensif não é recomendado durante o aleitamento.

##### **Gravidez**

###### Ligadas à indapamida

A quantidade de dados sobre a utilização de indapamida em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

A exposição prolongada a tiazidas durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume do plasma materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode causar uma isquémia feto-placentária e atraso do crescimento. Adicionalmente, foram notificados casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia em recém-nascidos, expostos próximos do termo da gravidez.

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

###### Ligadas à amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

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

##### **Amamentação**

###### Ligadas à indapamida

Existe informação insuficiente sobre a excreção da indapamida/metabolitos no leite humano. Pode ocorrer hipersensibilidade às substâncias derivadas das sulfonamidas e hipocaliemia. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A indapamida está intrinsecamente relacionada com os diuréticos tiazídicos, os quais foram associados, durante o aleitamento, à diminuição ou mesmo supressão do leite materno.

###### Ligadas à amlodipina

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3-7%, estimada como 3-7% para uma amplitude interquartil, com um máximo de 15%.



## Fertilidade

### Ligadas à indapamida

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, fêmeas e machos, não mostraram efeito na fertilidade (ver secção 5.3). Não são esperados efeitos na fertilidade humana.

### Ligadas à amlodipina

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

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

Flutensif tem uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

- A indapamida não afeta a vigilância, mas em casos individuais podem ocorrer diferentes reações relacionadas com a descida da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou quando é adicionado outro agente anti-hipertensor. Assim, a capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas pode estar comprometida.
- A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes em tratamento com amlodipina sentirem tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode estar comprometida. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com a indapamida e amlodipina administradas separadamente são hipocalcemia, sonolência, tonturas, cefaleia, comprometimento visual, diplopia, palpitações, afrontamentos, dispneia, dor abdominal, náuseas, dispepsia, alteração dos hábitos intestinais, diarreia, obstipação, erupção maculopapular, tumefação dos tornozelos, espasmos musculares, edema, fadiga e astenia.

### Tabela com a lista de reações adversas

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

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Indapamida	Amlodipina
Infeções e infestações	Rinite	-	Pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia	Muito raro	Muito raro
	Trombocitopenia	Muito raro	Muito raro
	Agranulocitose	Muito raro	-
	Anemia aplástica	Muito raro	-

	Anemia hemolítica	Muito raro	-
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Hipersensibilidade	-	Muito raro
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipocaliemia	<p>Frequente</p> <p>Durante os ensaios clínicos, foi observada hipocaliemia (potássio plasmático &lt; 3,4 mmol/l) em 10 % dos doentes e &lt; 3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento.</p> <p>Após 12 semanas de tratamento, a descida média na caliemia foi de 0,23 mmol/l. (ver secção 4.4)</p>	-
	Hiperglicemia	-	Muito raro
	Hipercalcemia	Muito raro	-
	Hiponatremia com hipovolemia*	Desconhecido	-
	<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Insónia	-
	Alterações do humor (incluindo ansiedade)	-	Pouco frequente
	Depressão	-	Pouco frequente
	Estado de confusão	-	Raro
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Sonolência	-	Frequente (especialmente no início do tratamento)
	Tonturas	-	Frequente (especialmente no início do tratamento)
	Cefaleia	Raro	Frequente (especialmente no início do tratamento)
	Tremor	-	Pouco Frequente
	Disgeusia	-	Pouco frequente

	Síncope	Desconhecido	Pouco frequente
	Hipoestasia	-	Pouco frequente
	Parestesia	Raro	Pouco frequente
	Hipertonia	-	Muito raro
	Neuropatia periférica	-	Muito raro
	Afeção extrapiramidal (Síndrome extrapiramidal)	-	Desconhecido
	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática	Desconhecido (ver secções 4.3 e 4.4)	-
<b>Afeções oculares</b>	Compromisso visual	Desconhecido	Frequente
	Diplopia	-	Frequente
	Miopia	Desconhecido	-
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	Desconhecido	-
	Efusão coroidal	Desconhecido	-
	Visão turva	Desconhecido	-
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Acufenos	-	Pouco frequente
	Vertigem	Raro	-
<b>Cardiopatias</b>	Palpitações	-	Frequente
	Enfarte do miocárdio	-	Muito raro
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	Muito raro	Pouco frequente
	Torsades de pointes (potencialmente fatais)	Desconhecido (ver secções 4.4 e 4.5)	-
<b>Vasculopatias</b>	Rubor	-	Frequente
	Hipotensão	Muito raro	Pouco frequente
	Vasculite	-	Muito raro
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Dispneia	-	Frequente
	Tosse	-	Pouco frequente
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal	-	Frequente
	Náusea	Raro	Frequente

	Vómito	Pouco frequente	Pouco frequente
	Dispepsia	-	Frequente
	Alteração dos hábitos intestinais	-	Frequente
	Secura de boca	Raro	Pouco frequente
	Pancreatite	Muito raro	Muito raro
	Gastrite	-	Muito raro
	Hiperplasia gengival	-	Muito raro
	Diarreia	-	Frequente
	Obstipação	Raro	Frequente
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Hepatite	Desconhecido	Muito raro
	Icterícia	-	Muito raro
	Função hepática anormal	Muito raro	-
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupções maculopapular	Frequentes	-
	Púrpura	Pouco frequente	Pouco frequente
	Alopecia	-	Pouco frequente
	Descoloração cutânea	-	Pouco frequente
	Hiperidrose	-	Pouco frequente
	Prurido	-	Pouco frequente
	Erupção cutânea	-	Pouco frequente
	Exantema	-	Pouco frequente
	Angioedema	Muito raro	Muito raro
	Urticária	Muito raro	Pouco frequente
	Necrólise epidérmica tóxica	Muito raro	Desconhecido
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro	Muito raro
	Eritema multiforme	-	Muito raro
	Dermatite esfoliativa	-	Muito raro
	Edema de Quincke	-	Muito raro
	Fotossensibilidade	Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4).	Muito raro
	Inchaço dos tornozelos	-	Frequente

<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Artralgia	-	Pouco frequente
	Mialgia	Desconhecida	Pouco frequente
	Espasmos musculares	Desconhecida	Frequente
	Fraqueza muscular	Desconhecida	-
	Rabdomiólise	Desconhecida	-
	Dor de costas	-	Pouco frequente
	Possibilidade de agravamento de lúpus eritematoso sistémico pré-existente	Desconhecido	-
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Perturbação da micção	-	Pouco frequente
	Nictúria	-	Pouco frequente
	Polaquiúria	-	Pouco frequente
	Insuficiência renal	Muito raro	-
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Disfunção erétil	-	Pouco frequente
	Ginecomastia	-	Pouco frequente
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Edema	-	Muito frequente
	Fadiga	Raro	Frequente
	Dor no peito	-	Pouco frequente
	Astenia	-	Frequente
	Dor	-	Pouco frequente
	Mal-estar geral	-	Pouco frequente
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Peso aumentado	-	Pouco frequente
	Peso diminuído	-	Pouco frequente
	Intervalo QT prolongado do ECG	Desconhecido (ver secções 4.4 e 4.5)	-
	Glicemia aumentada	Desconhecido. A utilização destes diuréticos deve ser cuidadosamente avaliada nos indivíduos com gota e nos diabéticos.	-
	Uricemia aumentada	Desconhecido. A utilização destes diuréticos deve ser cuidadosamente avaliada nos	-

		indivíduos com gota e nos diabéticos.	
	Enzimas hepáticas aumentadas	Desconhecido	Muito raro **

\* responsável por desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de iões cloreto pode provocar alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e a amplitude deste efeito são fracas.

\*\* principalmente relacionado com colestase

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação sobre sobredosagem em seres humanos com Flutensif.

#### Ligadas à indapamida

##### Sintomas

A indapamida mostrou-se isenta de toxicidade até 40 mg, ou seja, 27 vezes a dose terapêutica. Os sinais de intoxicação aguda manifestam-se sobretudo por distúrbios hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia). Clinicamente, possibilidade de náuseas, vómitos, hipotensão, câibras, vertigens, sonolência, confusão, poliúria ou oligúria com possibilidade de anúria (por hipovolemia).

##### Tratamento

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente a(s) substância(s) ingerida(s), por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, seguido do restabelecimento do equilíbrio hidroelectrolítico num centro especializado.

#### Ligadas à amlodipina

Para a amlodipina, a experiência para sobredosagem intencional em seres humanos é limitada.

##### Sintomas

Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem grave pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma hipotensão sistêmica acentuada, provavelmente prolongada, que pode levar a ou incluir choque com resultado fatal.

#### Tratamento

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

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

A lavagem gástrica poderá ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a utilização de carvão ativado até 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir a taxa de absorção da amlodipina.

Atendendo à elevada ligação da amlodipina às proteínas, não é provável que a diálise possa ser útil.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3. - Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores.

ATC: C08GA02

#### Mecanismo de ação

A indapamida é um derivado das sulfonamidas com anel indol, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos, que atua inibindo a reabsorção de sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor extensão, a excreção de potássio e magnésio, aumentando deste modo a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensora.

A amlodipina é um inibidor do influxo de íons de cálcio, do grupo dihidropiridina (bloqueador lento dos canais de cálcio ou antagonista do íon cálcio), que actua inibindo o influxo transmembranar dos íons para a musculatura vascular lisa e cardíaca.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre o músculo vascular liso.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos de fase II e III mostraram, em monoterapia, um efeito anti-hipertensor que se prolongou por 24 horas e que estava presente em doses nas quais o efeito diurético foi de intensidade moderada.

A atividade anti-hipertensora da indapamida está relacionada com uma melhoria da distensão arterial e uma diminuição da resistência periférica total e arteriolar.

A indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Os diuréticos tiazídicos e análogos apresentam um efeito terapêutico máximo até uma certa dose (planalto), enquanto os efeitos indesejáveis continuam a aumentar. A dose não deve ser aumentada se o tratamento for ineficaz.

Também foi demonstrado, em certos doentes hipertensos a curto, médio e longo prazo que a indapamida:

- não interfere com o metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL;
- não interfere com o metabolismo dos hidratos de carbono, mesmo em doentes hipertensos diabéticos.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como em ortostatismo, ao longo de um intervalo de 24h. Em virtude do seu início lento de ação, a hipotensão aguda não é característica da administração da amlodipina.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

### Eficácia e segurança clínicas

A morbidade e mortalidade ainda não foram estudadas para Flutensif.

No caso da amlodipina, foi realizado um estudo de morbi-mortalidade, aleatorizado, com dupla ocultação, denominado *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) com o objetivo de comparar as terapêuticas mais recentes, nomeadamente amlodipina 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou o lisinopril 10-40 mg/dia (IECA), enquanto tratamentos de primeira linha, relativamente a uma terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram aleatorizados um total de 33.357 doentes hipertensos, com 55 anos ou mais, que foram seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional para a doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos correntes (21,9%).

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

### *População pediátrica*

Não existe informação disponível sobre o Flutensif em crianças.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação de resultados dos estudos com Flutensif para a hipertensão em todos os subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**



A coadministração de indapamida e amlodipina não modifica as suas propriedades farmacocinéticas em comparação com a administração separada.

#### Indapamida

A indapamida 1,5 mg apresenta-se numa forma de libertação prolongada, baseada num sistema matricial no qual a substância ativa é dispersa num suporte que permite a libertação gradual da indapamida.

#### *Absorção*

A fração libertada de indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal. A ingestão de alimentos aumenta ligeiramente a velocidade de absorção mas não tem influência sobre a quantidade de produto absorvido. Após administração única o pico plasmático é atingido cerca de 12 h após a toma, a administração repetida reduz a variação dos níveis plasmáticos entre 2 tomas. Existe uma variabilidade intra-individual.

#### *Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.  
A semivida de eliminação plasmática é de 14 a 24 h (em média 18 h).  
O estado estacionário é atingido após 7 dias.  
As administrações repetidas não provocam acumulação.

#### *Eliminação*

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

#### *População de risco*

Os parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados em doentes com insuficiência renal.

#### Amlodipina:

A amlodipina é fornecida numa dosagem de libertação imediata.

#### *Absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas*

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante se liga às proteínas plasmáticas. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### *Biotransformação/eliminação*

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

#### *Utilização em doentes com afeção hepática*

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com compromisso hepático é muito limitada. Doentes com insuficiência hepática tiveram uma diminuição da depuração da amlodipina, com um conseqüente aumento da semivida e da AUC em 40-60% aproximadamente.

#### *Utilização em idosos*

O tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a estar reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram iguais aos esperados para o grupo etário de doentes estudado.

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

Flutensif não foi estudado em estudos não clínicos.

#### Indapamida:

As doses mais elevadas administradas por via oral em diferentes espécies animais (40 a 8.000 vezes a dose terapêutica) mostraram uma exacerbação das propriedades diuréticas da indapamida. Durante os estudos de toxicidade aguda com indapamida, administrada por via intravenosa ou intraperitoneal, os principais sintomas de intoxicação estão relacionados com a atividade farmacológica da indapamida, isto é, bradipneia e vasodilatação periférica.

A indapamida foi testada negativamente para propriedades mutagénicas e carcinogénicas.

Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade ou teratogenicidade em ratos, ratinhos e coelhos.

A fertilidade dos ratos, machos e fêmeas, não foi afetada.

#### Amlodipina:

##### *Toxicidade reprodutiva*

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

##### *Compromisso da fertilidade*

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima de 10 mg, recomendada para o ser humano, com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona, assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

##### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\* baseado num peso de doente de 50 kg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Hipromelose (E464)  
Lactose monoidratada  
Estearato de magnésio (E572)  
Povidona (E1201)  
Sílica coloidal anidra  
Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado  
Celulose microcristalina (E460)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Amido de milho pré-gelificado

#### Revestimento por película do comprimido:

Glicerol (E422)  
Hipromelose (E464)  
Macrogol 6000  
Estearato de magnésio (E572)  
Dióxido de titânio (E171)

#### Núcleo do comprimido:

Hipromelose (E464)  
Lactose monoidratada  
Estearato de magnésio (E572)  
Povidona (E1201)  
Sílica coloidal anidra  
Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado  
Celulose microcristalina (E460)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Amido de milho pré-gelificado

#### Revestimento por película do comprimido:

Glicerol (E422)  
Hipromelose (E464)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)  
Macrogol 6000  
Estearato de magnésio (E572)  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

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

Blisters (PVC/Alumínio): Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Frascos de HDPE: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Blisters de PVC/Alumínio:

1x15 (15) comprimidos, 2x15 (30) comprimidos, 4x15 (60) comprimidos, 6x15 (90) comprimidos.

Frascos de polietileno de elevada densidade com 100 comprimidos e equipados com uma tampa de polipropileno:

1x100 (100) comprimidos, 5x100 (500) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

França

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

Flutensif 1.5 mg / 5 mg

N.º de registo: 5594171 – 15 comprimidos

N.º de registo: 5594205 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5594213 – 60 comprimidos

Flutensif 1.5 mg / 10 mg

N.º de registo: 5615943 – 15 comprimidos

N.º de registo: 5594221 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5594239 – 60 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 24 de Março de 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

05/2021