

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **HIPERTIL®**

cloridrato de delapril  
dicloridrato de manidipino

### **APRESENTAÇÃO**

Cada comprimido contém 30 mg de cloridrato de delapril e 10 mg de dicloridrato de manidipino.  
Cartucho com 28 comprimidos.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

cloridrato de delapril..... 30 mg  
dicloridrato de manidipino ..... 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose de baixa substituição, hiprolose, estearato de magnésio, riboflavina, laca de alumínio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

A terapia com a associação é também indicada, quando for necessária uma redução adicional da pressão arterial, em comparação com a monoterapia, somente com delapril ou manidipino.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia terapêutica do tratamento com a combinação fixa com delapril/manidipino em pacientes com hipertensão essencial leve a moderada foi avaliada em vários estudos clínicos incluindo mais de 1.700 pacientes.<sup>1</sup>

Em um dos estudos, as reduções médias em relação ao basal na PAS/PAD após 12 semanas de tratamento com a combinação foram de 16/11 mmHg para pacientes que não responderam ao tratamento com a monoterapia com manidipino, e 16/11 mmHg para os que não responderam à monoterapia com delapril (ambos,  $p < 0,01$  em comparação com o basal). A proporção de pacientes com boa resposta (redução da PAD  $\geq 10$  mmHg) e/ou normalização da PAD (PAD  $\leq 90$  mmHg) variou de 78% a 82%.<sup>2</sup>

A eficácia de delapril/manidipino 30 mg/10 mg, administrado uma vez ao dia, foi avaliada durante longo prazo, em um estudo clínico não comparativo, multicêntrico, no qual 309 pacientes adultos com idades entre 20 e 75 anos, portadores de hipertensão essencial leve a moderada, receberam tratamento ativo por 50 semanas. Os pacientes não idosos com PAD > 95 mm Hg após 4 semanas de tratamento ativo, e pacientes idosos com PAD > 95 mmHg após 8 semanas de tratamento ativo, receberam tratamento adicional com HCTZ 12,5 mg uma vez ao dia (n = 93).<sup>3</sup>

A eficácia anti-hipertensiva de delapril/manidipino 30 mg/10 mg uma vez ao dia foi mantida ao longo de todo o tratamento de 50 semanas. Foram obtidas reduções médias significativas da PAS/PAD (17/9 mmHg) após 4 semanas de tratamento, atingindo 22/14 mmHg após 50 semanas. A pressão média de pulso foi reduzida de 61 mmHg no basal para 54 mmHg após 1 mês de tratamento, nível em que permaneceu após 50 semanas. Após 50 semanas, a proporção de pacientes que responderam ao tratamento (redução da PAD  $\geq$  10 mmHg) ou tiveram normalização da PAD (PAD  $\leq$  90 mmHg) foi de 86,4%, enquanto foi obtida normalização da PAD em 80,6% dos pacientes. Obteve-se controle sistólico (PAS/PAD  $\leq$  140/90 mmHg) em 55,3% dos pacientes e controle ótimo da PAD (PAD  $\leq$  85 mmHg) em 53,7% dos pacientes.<sup>3</sup>

Durante o tratamento prolongado por 50 semanas com delapril/manidipino, a combinação foi considerada bem tolerada, apresentando os seguintes eventos.<sup>3</sup>

	M 10 mg + D 30 mg		M 10 mg + D 30 mg + HCTZ 12,5 mg	
Pacientes expostos a dose:	263		96	
	Nº Paciente E.A.	%	Nº Paciente E.A.	%
Dor de cabeça	3	1,1%	1	1,0%
Tosse	7	2,7%	1	1,0%
Tontura	3	1,1%	3	3,1%
Palpitações	3	1,1%	1	1,2%
Edema	5	1,9%	3	3,1%
Taquicardia	2	0,8%	0	0,0%
Fraqueza	1	0,4%	0	0,0%

D = delapril; HCTZ = hidroclorotiazida; M=manidipino; E.A.= Evento Adverso.

A hipertensão aumenta significativamente o já alto risco de complicações cardiovasculares em pacientes com *diabetes mellitus*. Menos de um em oito pacientes com hipertensão e diabetes do tipo II tem controle adequado da pressão sanguínea. Como resultado, combinações anti-hipertensivas são amplamente utilizadas no controle da hipertensão em pacientes com diabetes tipo II. Em um estudo duplo cego, foi investigada a eficácia da combinação fixa do antagonista do canal de cálcio

manidipino 10 mg, e o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), delapril 30 mg, comparado com a combinação de um bloqueador do receptor da angiotensina, losartana 50 mg, e o diurético hidroclorotiazida 12,5 mg. Pacientes hipertensos (PA > 130/80 mmHg) com diabetes do tipo II controlada (HbA1c < 7,5%) foram randomizados para receber manidipino/delapril (n=153) ou losartana/hidroclorotiazida (n=161), administrados uma vez ao dia, por 12 semanas. Os pacientes foram submetidos ao monitoramento para avaliação da pressão arterial. Como resultados, foram obtidos decréscimos de pressão arterial nos dois grupos testados. Além disso, a combinação manidipino/delapril apresentou benefícios adicionais como aumento da função fibrinolítica em pacientes com diabetes e hipertensão, diminuição da quantidade de pacientes com HbA1c aumentada ou que necessitaram de tratamento adicional com hipoglicemiantes orais e também a diminuição do risco de aparecimento de novos casos de diabetes em comparação com a losartana/HCTZ. A conclusão do estudo foi de que a combinação de manidipino e delapril é tão efetiva quanto a combinação de losartana e hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes do tipo II, porém com benefícios adicionais.<sup>4</sup>

### Referências Bibliográficas:

1. McCormack PL, Keating GM. Delapril/Manidipine. **Drugs**. 2006;66(7):961-9.
2. Zoppi A, Mugellini A, Preti P, et al. Effects of the fixed combination of manidipine plus delapril in the treatment of hypertension inadequately controlled by monotherapy with either component: a phase III, multicenter, open-label, clinical trial. **Curr Ther Res**. 2003 Jul; 64 (7); 422-33.
3. Karpati P, Alberici M, Tocci G, et al. Long-term tolerability and efficacy of the fixed combination of manidipine and delapril in patients with essential hypertension. **High Blood Press Cardiovasc Prev**. 2003;10 (2):81-86.
4. Roca-Cusachs A, Schmieder RE, Triposkiadis F, Wenzel RR, Laurent S, Kohlmann O Jr, Fogari R. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. MORE Study Group. **J Hypertens**. 2008 Apr; 26(4):813-8.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Categoria Farmacoterapêutica: inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio. Código ATC: C09B B12.

#### Mecanismo de ação

**Hipertil**<sup>®</sup> é uma associação de delapril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, e do manidipino, um cálcio-antagonista di-hidropiridínico com atividade anti-hipertensiva e com propriedades nefroprotetoras. A associação destes princípios ativos, através de mecanismos de ação complementares, produz um efeito anti-hipertensivo sinérgico, reduzindo a pressão arterial de modo superior aos componentes isolados.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Delapril promove o efeito anti-hipertensivo pela inibição da conversão da Angiotensina I em Angiotensina II; devido ao efeito lipofílico da combinação, a inibição ocorre principalmente a nível

da parede vascular. Delapril diminui a resistência periférica e aumenta a eliminação de sódio e água por bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O manidipino, cuja característica é um efeito anti-hipertensivo de longa duração, manifesta uma elevada seletividade vascular pelo aparelho renal, com aumento do fluxo sanguíneo renal, redução da resistência vascular das arteríolas glomerulares aferente e eferente e consequente diminuição da pressão intraglomerular. Os efeitos benéficos sobre a hemodinâmica renal permitem a manutenção da fração de filtração glomerular a longo prazo. Esta característica está associada às propriedades diuréticas do fármaco, devido à inibição da reabsorção hídrica e de sódio a nível tubular. Em estudos de patologia experimental, o manidipino determina, com uma dose apenas, um efeito protetor contra o desenvolvimento de dano glomerular da hipertensão e sobre a formação da lesão aterosclerótica.

A associação dos dois princípios ativos produziu, em estudos farmacodinâmicos, efeitos anti-hipertensivos significativamente mais potentes e mais duradouros do que os componentes isolados. Em pacientes hipertensos, uma redução clinicamente significativa da pressão arterial permaneceu por 24 horas após uma única dose diária.

### **Eficácia e segurança clínicas**

Nos estudos clínicos, **Hipertil**<sup>®</sup> manifestou uma atividade anti-hipertensiva superior aos componentes isolados. Em pacientes não controlados adequadamente pela monoterapia com inibidores da ECA ou com cálcio-antagonistas, a associação de delapril e manidipino determinou redução clinicamente importante da pressão arterial sistólica e diastólica (-16/-10 mmHg). O efeito anti-hipertensivo do **Hipertil**<sup>®</sup> se mantém no tratamento a longo prazo. A diminuição da pressão arterial não induz nenhum aumento clinicamente relevante na frequência cardíaca, tanto no tratamento de curto como de longo prazo.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Os estudos farmacocinéticos demonstraram que o delapril, após uma rápida absorção pelo trato gastrointestinal, é metabolizado na forma ativa delapril-diácido (M-I) e 5-hidroxi-delapril-diácido (M-III).

O principal metabólico sérico é o M-I, seguido do M-III, enquanto que os níveis séricos de M-II, um metabólito cíclico inativo, e de delapril inalterado são reduzidos. O metabólito M-I apresenta, com relação às outras espécies circulantes, os mais elevados valores de concentração sanguínea com um tempo de pico de cerca de 1,3 – 1,6 h. A absorção de delapril não é influenciada pela presença de alimento no trato gastrointestinal. Delapril e M-I se ligam às proteínas séricas humanas numa média superior a 95%. O produto é eliminado em cerca de 60% na urina de 24 horas, prevalentemente sob a forma dos metabólitos M-I e M-III e em mínima quantidade como delapril inalterado e M-II. A excreção fecal parece complementar a urinária. A administração repetida não dá lugar ao fenômeno de acúmulo de delapril e dos metabólitos.

Após administração oral, o manidipino apresenta um pico de concentração plasmática em 2 - 3,5 h, e está sujeito a um efeito de primeira passagem. A ligação com as proteínas plasmáticas é de 99%. O produto se distribui amplamente nos tecidos e é intensamente metabolizado, principalmente ao nível hepático. A eliminação ocorre prevalentemente por via fecal (63%) e parcialmente pela via urinária (31%). Após administração repetida, não se verifica acúmulo. A absorção gastrointestinal do manidipino é aumentada pela presença de alimento no trato digestivo.

A administração concomitante de delapril e manidipino não evidenciou interferência mútua sobre as características farmacocinéticas dos componentes isolados. A administração repetida dos dois princípios ativos em associação não deu lugar ao fenômeno de acúmulo.

#### **Dados pré-clínicos de segurança**

Os resultados dos estudos de toxicidade por administração repetida em ratos e em cães evidenciaram adequadas margens de segurança em relação às doses terapêuticas recomendadas.

A manifestação de tosse observada, imputável à exacerbação dos efeitos farmacológicos, corresponde ao verificado com os componentes isolados, excluindo interação toxicológica.

Os estudos de reprodução conduzidos em ratos e em coelhos demonstraram a ausência de efeitos teratogênicos.

Não foram encontradas alterações sobre a função reprodutiva nem sobre o desenvolvimento fetal com doses amplamente superiores às da exposição clínica.

O produto não evidenciou atividade mutagênica e é desprovido de potencial carcinogênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Hipertil<sup>®</sup>** é contraindicado:

- Para pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas delapril e manidipino, a qualquer outro inibidor da ECA e a outros di-hidropiridínicos ou a qualquer um dos excipientes do produto;
- Histórico de edema angioneurótico associado com a utilização prévia de inibidores da ECA;
- Edema angioneurótico hereditário ou idiopático;
- Insuficiência renal grave (clearance de creatina < 10 mL/min);
- Diálise;
- Transplante de rim;
- Insuficiência hepática grave;
- Estenose bilateral da arteríola renal ou estenose unilateral em caso de rins solitários;
- Estenose da válvula mitral ou aórtica hemodinamicamente relevante / hipertrofia cardiomiopática;
- Choque cardiogênico;
- Insuficiência cardíaca congestiva não tratada;
- Angina pectoris instável ou infarto do miocárdio (durante as primeiras 4 semanas);
- Hiperaldosteronismo primário;
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez;
- Lactação;
- Uso em crianças e adolescentes (< 18 anos);
- Uso concomitante com medicamentos contendo alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Uso concomitante com terapêutica de sacubitril /valsartana. Os inibidores da ECA não devem ser iniciados antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartana.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças e adolescentes (< 18 anos).**

## **Gravidez e Lactação**

O produto é contraindicado durante o período de gravidez ou de lactação.

A terapia com inibidores da ECA não deve ser iniciada durante a gravidez. A não ser que a terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas pacientes que planejam engravidar a medicação deve ser substituída por terapia anti-hipertensora que possua perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, a terapia alternativa deve ser iniciada.

Dicloridrato de manidipino – Categoria de Risco C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Cloridrato de delapril – Categoria de Risco D – O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Hipotensão sintomática:** ocasionalmente, a administração de **Hipertil**<sup>®</sup> pode induzir uma hipotensão sintomática. No início do tratamento com **Hipertil**<sup>®</sup>, os pacientes com maior risco de hipotensão sintomática devem ser cuidadosamente monitorados durante as duas primeiras semanas de tratamento. O risco de uma resposta hipotensora acentuada é mais provável em algumas categorias de pacientes, como aqueles com insuficiência cardíaca congestiva grave com ou sem insuficiência renal associada, hipertensão renovascular, diálise renal, intensa retenção salina e/ou hídrica de qualquer etiologia (p. ex. intensa terapia com diuréticos de alça). Nestes pacientes, antes de iniciar a terapia com **Hipertil**<sup>®</sup>, é prudente reduzir ou suspender a terapia diurética e instituir um adequado tratamento de reidratação. Em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doenças cerebrovasculares, nos quais uma queda pressórica excessiva pode determinar infarto do miocárdio ou apoplexia, a terapia deve ser iniciada sob estrito controle médico e a dose deve ser reduzida. A depleção de sódio e a hipovolemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com **Hipertil**<sup>®</sup>. Considerações similares devem ser aplicadas a pacientes com isquemia cardíaca ou doenças cerebrovasculares nos quais uma queda elevada dos níveis pressóricos pode resultar em um infarto do miocárdio ou um acidente vascular cerebral (AVC).

A pressão arterial e os parâmetros laboratoriais devem ser cuidadosamente monitorados especialmente em pacientes com:

- Depleção de sódio ou hipovolemia;
- Descompensação cardíaca grave;
- Insuficiência renal;
- Hipertensão grave;

- Idosos acima de 65 anos.

Nestes pacientes a terapia deve ser iniciada, de preferência, em um ambiente hospitalar.

Em caso de hipotensão, é oportuno colocar o paciente em posição supina e, se necessário, administrar uma solução fisiológica normal por infusão intravenosa.

**População pediátrica:** o produto não deve ser usado em crianças e adolescentes porque não existe experiência clínica suficiente no tratamento de pacientes dessa população.

**Geral:** **Hipertil**<sup>®</sup> contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento. **Hipertil**<sup>®</sup> contém o corante laca de alumínio (alumínio lake E110, que pode causar reações alérgicas).

**Pacientes com hipertensão renovascular:** há um aumento do risco de hipotensão grave e insuficiência renal quando pacientes com hipertensão renovascular e estenose bilateral da arteríola renal preexistente ou estenose da arteríola renal de rins solitários são tratados com **Hipertil**<sup>®</sup>. O tratamento com diuréticos pode agravar o quadro. Uma redução da função renal pode ocorrer até mesmo com mudanças menores da creatinina sérica, também em pacientes com estenose unilateral da arteríola renal. Nesses pacientes o tratamento deve ser iniciado em um hospital sob rigorosa supervisão médica, iniciando com doses menores dos princípios ativos de forma isolada seguida de uma cuidadosa titulação da dose. Os tratamentos com diuréticos devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

**Angioedema:** foram relatados alguns casos de angioedema com o uso de inibidores da ECA, especialmente após as primeiras administrações. Pode ocorrer angioedema nas primeiras semanas de tratamento. Entretanto, em raras ocasiões o angioedema pode ocorrer após o uso prolongado. Em tais casos, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e, se necessário, a terapia anti-hipertensiva deve ser continuada utilizando um medicamento de outra classe terapêutica. O paciente deve ser mantido sob rigoroso controle médico até que o edema desapareça.

Quando o edema está limitado à face e aos lábios, a resolução é geralmente obtida sem tratamento, sendo os anti-histamínicos úteis como tratamento sintomático.

O angioedema envolvendo a língua, a glote ou a laringe pode ser fatal, necessitando, portanto, de adoção imediata de uma terapia adequada como a injeção subcutânea de uma solução de adrenalina 1:1000 (0,3 – 0,5 mL). Portanto, os pacientes devem ser devidamente informados da importância de comunicar imediatamente qualquer sinal ou sintoma que se assemelhe ao angioedema (inchaço da face, olhos, lábios, língua, dificuldade de respirar) e de consultar o médico antes de uma nova administração do medicamento.

**Reações anafiláticas durante dessensibilização a himenópteros:** em raros casos foram reportadas reações anafiláticas com risco de vida em pacientes que receberam inibidores da ECA. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com o inibidor da ECA antes de cada dessensibilização.

**Reações anafilactoides durante a aférese de LDL:** pacientes tratados com inibidores da ECA durante a aférese da lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano apresentaram

raramente reações anafilactoides com risco de morte. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com inibidor da ECA antes de cada aférese.

**Diferenças étnicas:** os inibidores da ECA causam mais angioedema em pacientes negros do que em pacientes não negros. Assim como outros inibidores da ECA, **Hipertil**<sup>®</sup> pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em pacientes da raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de baixa presença de renina na população de hipertensos negros.

**Proteinúria:** proteinúria pode ocorrer particularmente em pacientes com presença de insuficiência renal.

**Alteração da função renal:** em presença de insuficiência renal, são necessários ajustes posológicos e a função renal deve ser cuidadosamente monitorada, ainda que geralmente não ocorra nenhum agravamento adicional. No tratamento com inibidores da ECA, pacientes com descompensação cardíaca congestiva preexistente, estenose mono ou bilateral da artéria renal, hipertensão renovascular e intensa depleção hídrica ou salina, apresentam um risco aumentado de desenvolver sinais de disfunção renal (aumento da creatinina, nitrogênio ureico e potássio séricos; proteinúria; alterações do volume urinário) e, raramente, insuficiência renal aguda.

Embora não tenham sido relatados com **Hipertil**<sup>®</sup>, aumentos moderados dos níveis de nitrogênio ureico e da creatinina podem ocorrer ocasionalmente, mesmo em pacientes com função renal normal, particularmente quando em tratamento concomitante com diuréticos. Caso esta situação ocorra, é aconselhável a suspensão da eventual terapia diurética seguida da redução ou suspensão do **Hipertil**<sup>®</sup>.

**Pacientes em hemodiálise:** foram observadas reações anafiláticas em pacientes tratados com inibidores da ECA durante o curso de hemodiálise com membrana em poliacrilonitrila de alto fluxo (AN69). Portanto, o uso deste tipo de membrana não é recomendado em pacientes tratados com **Hipertil**<sup>®</sup>.

**Doença hepática primária/insuficiência hepática:** muito raramente, os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose fulminante e (algumas vezes) morte. O mecanismo da síndrome não é conhecido. Pacientes recebendo **Hipertil**<sup>®</sup> que desenvolvem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento e receber cuidados médicos apropriados.

**Pacientes com diabetes:** em pacientes diabéticos tratados com agentes hipoglicemiantes orais ou insulina, os níveis de glicose devem ser cuidadosamente monitorados durante os primeiros meses de tratamento com um inibidor da ECA.

**Estenose da válvula mitral/aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:** assim como outros vasodilatadores, cuidados especiais são indicados para pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral, ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

**Hiperpotassemia:** a presença das seguintes condições pode determinar um maior risco de hiperpotassemia: insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca, uso concomitante de diurético



poupador de potássio, suplemento de potássio e/ou substituto salino contendo potássio. Caso a utilização concomitante dos agentes mencionados anteriormente seja considerada apropriada, estes devem ser utilizados com frequente monitoramento do potássio sérico.

**Potássio sérico:** os inibidores da ECA podem causar hipercalemia porque inibem a liberação de aldosterona. O efeito geralmente não é significativo em pacientes com função renal normal. Os pacientes com risco de desenvolvimento de hipercalemia incluem aqueles com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo, insuficiência renal e/ou pacientes tratados com suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio ou outras substâncias ativas associadas a aumentos de potássio sérico (por exemplo, trimetoprima ou cotrimoxazol, também conhecidos como trimetoprima/sulfametoxazol e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos receptores da angiotensina). Suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio e bloqueadores dos receptores da angiotensina devem ser usados com cautela em pacientes que estejam recebendo inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorados.

**Tosse:** durante o tratamento com inibidores da ECA pode ocorrer tosse seca e não produtiva, que desaparece com a suspensão da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

**Cirurgia/anestesia:** **Hipertil**<sup>®</sup> pode aumentar os efeitos hipotensores dos fármacos anestésicos. A hipotensão que se manifesta nestes casos pode ser corrigida mediante expansão da volemia e reidratando o paciente pela via parenteral.

**Neutropenia/agranulocitose:** o tratamento com outros inibidores da ECA tem sido, em raros casos, associado com agranulocitose e depressão medular, particularmente em pacientes com insuficiência renal e/ou colagenopatia associada. Em pacientes com função renal normal e sem outras complicações, a neutropenia ocorre raramente. Embora não tenha sido verificada esta ocorrência com o uso do produto, é aconselhável controle periódico dos leucócitos em pacientes com insuficiência renal e/ou colagenopatia ou em tratamento com corticosteroides.

**Hipertil**<sup>®</sup> deve ser utilizado com extrema precaução em pacientes com doença vascular do colágeno como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, com terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação desses fatores, especialmente no caso de insuficiência renal preexistente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves que, em alguns casos, não responderam a terapia antibiótica intensiva. Se **Hipertil**<sup>®</sup> for usado em tais pacientes, é recomendado o acompanhamento regular da contagem de glóbulos brancos e os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infecção. Os efeitos são reversíveis após a descontinuação do inibidor da ECA.

**Alteração da função hepática:** **Hipertil**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que pode ocorrer um aumento do efeito anti-hipertensivo do manidipino (ver Posologia e Modo de Administração e Uso).

**Pacientes com doenças do coração:** **Hipertil**<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em pacientes que apresentam disfunção ventricular esquerda, em pacientes que sofrem de estenose da aorta ou

obstrução do canal do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, em pacientes com insuficiência cardíaca direita isolada ou com nódulo sinusal (caso um marcapasso não esteja *in situ*). Como não estão disponíveis nenhum dos resultados de estudos em pacientes coronarianos estáveis, é necessária precaução nesses pacientes por causa do possível aumento do risco coronariano.

**Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):** há evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno, aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, não é recomendado o duplo bloqueio do sistema RAAS através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno.

Caso a terapia de duplo bloqueio seja considerada absolutamente necessária, ela só deve ser realizada sob supervisão de um especialista e sujeita a uma frequente monitorização rigorosa da função renal, eletrólitos e da pressão arterial.

Inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

**Hipersensibilidade/angioedema:** o uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartana não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de inibidores da ECA. O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana.

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, temsirolimo) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, os inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, temsirolimo) e a vildagliptina em um paciente que já toma um inibidor da ECA.

### **Gravidez e lactação:**

O uso de inibidores da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez e é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

### **Gravidez:**

A evidência epidemiológica em relação ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A menos que a continuação do tratamento com IECA seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem ter a medicação substituída por uma terapia anti-hipertensiva que apresente perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, deve ser iniciado um tratamento alternativo.

A exposição à terapia com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir a toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoidrâmnios, retardo da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a realização de ultrassonografia da função renal e dos ossos do crânio. As

crianças cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente monitoradas quanto à hipotensão.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de **Hipertil**<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Estudos em animais que receberam a combinação de delapril/manidipino (proporção 3:1) demonstraram toxicidade reprodutiva.

#### **Lactação:**

Devido à ausência de informações disponíveis sobre o uso de **Hipertil**<sup>®</sup> durante a amamentação, o seu uso não é recomendado e, neste caso, são preferíveis tratamentos alternativos com um perfil de segurança melhor estabelecido, especialmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

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

**Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos do Hipertil**<sup>®</sup> **na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.** Devido à possibilidade da ocorrência de tonturas em consequência da redução pressórica, a capacidade de atenção na condução de veículos e no uso de maquinário pode estar reduzida.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

Pediatria: O produto não deve ser usado na idade pediátrica porque não existe experiência clínica suficiente no tratamento de pacientes pediátricos.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Agentes anti-hipertensivos e diuréticos:** o efeito anti-hipertensivo de **Hipertil**<sup>®</sup> pode ser potencializado pela associação com diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores e, em geral, com outros anti-hipertensivos. O efeito anti-hipertensivo geralmente é aditivo e pode ocasionar hipotensão sintomática excessiva. A ocorrência de efeitos hipotensores pode ser reduzida pela suspensão do diurético, por um adequado tratamento de reidratação, aumentando o volume ou a ingestão de sal antes da administração, e pelo início do tratamento com doses mais baixas do inibidor da ECA. Aumentos adicionais na dosagem devem ser realizados com cautela. O uso concomitante de trinitrato de glicerol e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

**Outros tratamentos concomitantes:** barbitúricos, narcóticos administrados conjuntamente com inibidores da ECA podem determinar uma potencialização da queda pressórica em ortostatismo.

**Álcool:** como ocorrem com todos os anti-hipertensivos vasodilatadores, precauções devem ser tomadas quando se ingere álcool simultaneamente com **Hipertil**<sup>®</sup>, pois este pode potencializar o seu efeito hipotensor.

**Cloreto de sódio:** a administração concomitante de **Hipertil**<sup>®</sup> com altas doses de cloreto de sódio pode reduzir a eficácia do medicamento.

**Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio:** o delapril pode reduzir a perda de potássio causada pelos diuréticos tiazídicos.

Embora o potássio sérico geralmente permaneça dentro dos limites normais, a hipercalemia pode ocorrer em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA.

Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, amilorida ou triantereno) e suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Cuidados também devem ser tomados quando os inibidores da ECA são coadministrados com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprima e cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), pois a trimetoprima é conhecida por agir como um diurético poupador de potássio como a amilorida. Portanto, a combinação de inibidores da ECA com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante for indicado, eles devem ser usados com cautela e com monitoramento frequente do potássio sérico.

**Heparina:** hipercalemia pode ocorrer durante o uso concomitante de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se o monitoramento do potássio sérico.

**Lítio:** em pacientes em tratamento concomitante com inibidores da ECA e lítio, observou-se o aumento dos níveis sanguíneos de lítio e sintomas de intoxicação por lítio. Desta forma, a administração concomitante desses medicamentos deve ser feita com cautela e a concentração sérica de lítio deve ser verificada com frequência. A administração simultânea de um diurético pode elevar a toxicidade do lítio.

**Administração concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE):** a administração concomitante de inibidores da ECA com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (isto é, inibidores seletivos da Cox-2, ácido acetilsalicílico a partir de 325 mg/dia e AINEs não seletivos) pode reduzir o efeito anti-hipertensivo. A administração de inibidores da ECA concomitantemente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais pode aumentar o risco de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com insuficiência renal preexistente. Estes medicamentos devem ser coadministrados com precaução, particularmente em pacientes idosos. Deve ser fornecido adequadamente aos pacientes suplementação de volume e deve ser considerado o monitoramento da função renal no início da terapia concomitante.

**Antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e anestésicos:** o uso concomitante com inibidores da ECA pode resultar em uma maior redução da pressão arterial.

**Simpatomiméticos:** podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.

**Alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes imunossupressores, corticoides sistêmicos e outros medicamentos que causam alterações sanguíneas:** o tratamento concomitante com estes fármacos e inibidores da ECA aumenta o risco de reações hematológicas, especialmente leucocitose e leucopenia.

**Hipoglicemiantes:** a utilização simultânea de inibidores da ECA e fármacos antidiabéticos (hipoglicemiantes orais ou insulina) pode potencialmente levar a um aumento do efeito hipoglicemiante, com um risco maior de hipoglicemia, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com função renal comprometida.

**Antiácidos:** a utilização concomitante com antiácidos pode levar a uma ligeira diminuição da absorção intestinal do componente delapril.

**Inibidores, indutores e substratos do citocromo P450 (CYP3A4):** estudos *in vitro* mostram que o potencial inibidor do manidipino no citocromo P450 pode ser clinicamente insignificante. À semelhança de outros bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridínicos, é provável que o metabolismo do manidipino seja catalisado pelo citocromo P4503A4. Como não estão disponíveis estudos *in vivo* de interação sobre o efeito de drogas que inibem ou induzem o CYP3A4 na farmacocinética do manidipino, **Hipertil**<sup>®</sup> não deve ser administrado com inibidores do CYP3A4 como: antiproteases, cimetidina, cetoconazol, itraconazol, eritromicina e claritromicina assim como os indutores do CYP3A4 como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina. Cuidados devem ser tomados na administração de **Hipertil**<sup>®</sup> com outros substratos do CYP3A4 como terfenadina, astemizol e antiarrítmicos da classe III como amiodarona e quinidina.

**Digoxina:** a administração de antagonistas de cálcio associada com digoxina pode determinar um aumento dos níveis de digoxina.

**Suco de toranja (grapefruit):** as di-hidropiridinas parecem ser particularmente sensíveis à inibição do metabolismo pelo suco de toranja, com o consequente aumento da sua disponibilidade sistêmica e aumento do efeito hipotensor. Portanto, **Hipertil**<sup>®</sup> não deve ser tomado simultaneamente com suco de toranja.

**Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno:** resultados de estudos clínicos demonstraram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno, está associado a uma maior frequência de eventos adversos tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único agente de ação no RAAS.

**Medicamentos que aumentam o risco de angioedema:** o uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema. O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores da mTOR (por exemplo sirolimo, everolimo, temsirolimo) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema.

**Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol):** os pacientes em tratamento concomitante com cotrimoxazol podem ter um aumento do risco de hipercalemia.

**Ciclosporina:** a hipercalemia pode ocorrer durante o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se o monitoramento do potássio sérico.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Hipertil®** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses. O período de validade indicado se refere ao produto em embalagem íntegra, corretamente conservado.

O produto deve ser utilizado dentro do período de 2 meses após a primeira abertura do frasco.

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

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

**Após aberto, válido por 60 dias.**

Os comprimidos de **Hipertil®** são redondos, alaranjados e inodoros.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

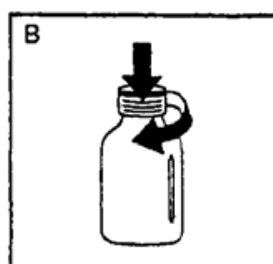
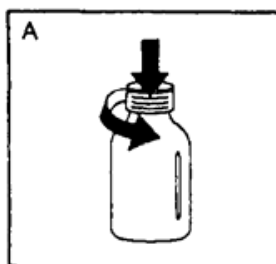
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Instruções para a abertura e fechamento do frasco:

Para evitar o uso impróprio por parte de crianças que casualmente tenham contato com o produto, a embalagem contém uma tampa especial com abertura racional e não instintiva.

**É necessário:**



A) Para abrir – apertar e girar a tampa ao mesmo tempo.

B) Para fechar – pressionar e girar a tampa de volta.

### POSOLOGIA

A posologia habitual é de 1 comprimido de **Hipertil®** (30 mg de cloridrato de delapril e 10 mg de dicloridrato de manidipino) uma vez ao dia (a cada 24 horas).

**Hipertil<sup>®</sup>** é um medicamento de uso oral e seus comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, pela manhã, após o desjejum.

**Insuficiência renal:** considerando que ocorre uma redução da excreção do componente delapril em presença de insuficiência renal, são necessários ajustes posológicos para os pacientes com concentração sérica de creatinina  $>3$  mg/dL; é aconselhável alcançar a dose apropriada começando com doses reduzidas adequadas (p. ex.  $\frac{1}{2}$  comprimido/dia).

**Insuficiência hepática:** devido à ampla metabolização hepática do componente manidipino, deve ser considerada uma redução posológica em pacientes com comprometimento hepático, de acordo com a gravidade da patologia concomitante.

**Pacientes idosos:** considerando-se um possível comprometimento fisiológico da função renal e desaceleração dos processos metabólicos em pacientes idosos, é recomendável iniciar-se a terapia com  $\frac{1}{2}$  comprimido diário de **Hipertil<sup>®</sup>** em pacientes com idade superior a 65 anos. De acordo com a evolução dos parâmetros pressóricos, a posologia pode ser mantida ou aumentada para 1 comprimido/dia.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A boa tolerabilidade do produto foi confirmada pela discreta incidência de reações adversas durante o uso terapêutico.

As reações adversas de **Hipertil<sup>®</sup>** são consistentes com as conhecidas para seus componentes ou suas respectivas classes terapêuticas. Aproximadamente 10% dos pacientes tratados com **Hipertil<sup>®</sup>** apresentaram reações adversas durante os estudos clínicos. As reações adversas relatadas com maior frequência ( $> 1\%$ ) foram tosse, edema e cefaleia.

Durante os estudos clínicos realizados com **Hipertil<sup>®</sup>** foram observados e notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** redução dos glóbulos brancos, apatia, cefaleia, perturbações do equilíbrio, vertigem, tontura, palpitações, hipotensão grave com efeitos ortostáticos, fogachos, bronquite, tosse, náusea, dor abdominal, dispepsia, edema, fadiga e aumento TGO, TGP, gama-GT, LDH, fosfatase alcalina e potássio no sangue.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** anemia aplástica, agranulocitose, trombocitopenia, neutropenia, anemia, diminuição da hemoglobina e hematócrito, anorexia, confusão mental, insônia, alterações de humor, nervosismo, ansiedade, parestesia, disgeusia, visão turva, taquicardia, síncope, dispneia, sinusite, rinite, faringite, vômitos, diarreia, constipação, boca seca, colelitíase, especialmente com colecistite existente, erupções cutâneas (rash), prurido, eczema, hiperidrose, rigidez musculoesquelética, dor nas extremidades, insuficiência renal, proteinúria, impotência, astenia, mal-estar e aumento de nitrogênio ureico sanguíneo.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ):** hipersensibilidade, diminuição da libido, sonolência, infarto do miocárdio, arritmia, angina *pectoris*, dor no peito, acidente vascular cerebral, gastralgia, urticária, eritema, edema angioneurótico (face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe), câibras musculares, insuficiência renal aguda, uremia, irritabilidade, aumento da bilirrubina e CPK.

**Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ):** muito raramente, pacientes com existência prévia de angina *pectoris*, podem apresentar aumento da frequência, duração e da severidade desses ataques. Casos isolados de infarto do miocárdio podem ser observados, anemia hemolítica, fenômeno de Raynaud, broncoespasmo, pancreatite, obstrução intestinal, glossite, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia e psoríase.

**Reação com frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):** angioedema, mialgia, ginecomastia, insuficiência renal aguda e hipercalemia.

Durante tratamento com delapril e outros inibidores da ECA os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados:

Infecções e infestações: infecção.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: redução dos glóbulos brancos, diminuição da hemoglobina e hematócrito, depressão da medula óssea, agranulocitose, trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia, anemia, linfadenopatia.

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade, doença autoimune.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia, gota, hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos: depressão, insônia, desorientação.

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, tontura, cefaleia, sonolência, parestesia, perturbações da atenção, disgeusia.

Distúrbios oculares: visão turva.

Distúrbios do labirinto e ouvido: zumbido.

Distúrbios cardíacos: extrassístoles, taquicardia, palpitações, dor no peito, infarto do miocárdio, arritmia, angina *pectoris*, bradicardia.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática, fogachos, fenômeno de Raynaud, frieza periférica, síncope.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, dispneia, dor faringolaríngea, espirros, rinite, broncoespasmo, sinusite.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos, epigastralgia, diarreia, dispepsia, constipação, dor abdominal, boca seca, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática, hepatite (tóxica ou colestática), icterícia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea (rash), hiperidrose, prurido, eritema, edema angioneurótico, urticária, psoríase, alopecia, necrose epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético: mialgia, câibras musculares, dor nas costas, rigidez musculoesquelética, inchaço das articulações, dor nas extremidades.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal, enurese, polaciúria, disúria, insuficiência renal aguda, oligúria.

Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama: disfunção erétil, menorragia, ginecomastia.



Distúrbios gerais e condições do local de administração: fadiga, astenia, irritabilidade.

Investigações: aumento de TGO, TGP, ureia, ácido úrico no sangue, potássio no sangue, aumento da creatinina sérica, aumento da bilirrubina sérica.

Durante o tratamento com manidipino e outras di-hidropiridinas, os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados:

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, tontura, cefaleia, parestesia, sonolência.

Distúrbios cardíacos: palpitações, taquicardia, dor no peito, angina *pectoris*, infarto do miocárdio. Algumas di-hidropiridinas podem, raramente, levar a dor precordial. Muito raramente, pacientes com angina *pectoris* preexistente, podem experimentar aumento da frequência, duração ou gravidade destes ataques.

Distúrbios vasculares: fôlego, hipotensão, hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos, constipação, boca seca, distúrbio gastrointestinal, gastralgia, dor abdominal. Casos muito raros de gengivite e hiperplasia gengival foram relatados, que muitas vezes regride com a retirada da terapia e que exigem uma minuciosa atenção dental.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea (rash), eczema, eritema, prurido.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: edema, astenia, irritabilidade.

Investigações: aumentos reversíveis de TGO, TGP, LDH, gama-GT, fosfatase alcalina, nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas:**

Como possíveis sintomas da superdose podem ocorrer hipotensão, choque, estupor, bradicardia, distúrbios eletrolíticos, desidratação e insuficiência renal. Devido à importante vasodilatação, podem ocorrer hipotensão severa e taquicardia. Eletrólitos séricos e creatinina devem ser monitorados frequentemente.

### **Tratamento:**

Após a ingestão de uma dose excessiva, o paciente deve ser acompanhado de perto, de preferência em uma unidade de cuidados intensivos. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se indução de vômito, administração de carvão ativo, administração de laxantes e/ou lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (monitorização cardíaca e respiratória, aferições frequentes da pressão arterial), infusão de fluidos e substâncias vasopressoras. Qualquer desidratação, distúrbios no equilíbrio de eletrólitos e hipotensão devem ser tratados de forma adequada, por exemplo, com substituição plasmática ou, se o resultado for insuficiente, com catecolaminas. Devido ao efeito

farmacológico prolongado do manidipino, as funções cardiovasculares dos pacientes que tiveram overdose devem ser monitoradas por pelo menos 24 horas.

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

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS nº 1.0058.0106  
Farm. Resp.: Dra. C.M.H. Nakazaki  
CRF-SP nº 12.448

Fabricado por:  
**Chiesi Farmaceutici S.p.A.** - Parma – Itália.

Importado por:  
**CHIESI Farmacêutica Ltda.**  
Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A  
Rua Dr. Giacomo Chiesi, nº 151 - Estrada dos Romeiros Km 39,2  
Santana de Parnaíba – SP  
CNPJ 61.363.032/0001-46  
® Marca Registrada  
**SAC** (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-114525  
[www.chiesi.com.br](http://www.chiesi.com.br)

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/07/2019.**



HIPERTIL\_COM\_100580106\_VPS7