



## Anexo A

# **HIPERTIL® cloridrato de delapril + dicloridrato de manidipino**

**Chiesi Farmacêutica Ltda.**

**Comprimido**

**30 mg + 10 mg**

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



## **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

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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-diastólico (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.	%
<b>Dor de cabeça</b>	3	1,1%	1	1,0%
<b>Tosse</b>	7	2,7%	1	1,0%
<b>Tontura</b>	3	1,1%	3	3,1%
<b>Palpitações</b>	3	1,1%	1	1,2%
<b>Edema</b>	5	1,9%	3	3,1%
<b>Taquicardia</b>	2	0,8%	0	0,0%

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350

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. Paciente 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

**Hipertil®** é uma associação de delapril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, e do manidipino, um cálcio-antagonista diidropiridínico 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.

Delapril determina o efeito anti-hipertensivo pela inibição da enzima de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II. Devido à lipofilia do composto, a inibição ocorre principalmente ao nível da parede vascular. Delapril diminui a resistência periférica e aumenta a eliminação de sódio e água por bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Manidipino, cuja característica fundamental é a longa duração da atividade anti-hipertensiva, 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 se integra com a propriedade diurética, devido à inibição da reabsorção hídrica e de sódio ao 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 de potência e duração significativamente mais elevados do que os componentes isolados.

Em pacientes hipertensos, a redução clinicamente significante da pressão arterial permanece por 24 horas após uma única dose diária.

Nos estudos clínicos, **Hipertil®** manifestou 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®** se mantém no tratamento a longo prazo. A diminuição da pressão arterial não induz um aumento clinicamente relevante da frequência cardíaca, nem a curto nem a longo prazo.

#### Propriedades Farmacocinéticas

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



Os estudos farmacocinéticos demonstraram que delapril, após rápida absorção no trato gastrintestinal, 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 gastrintestinal. 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, predominantemente 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 predominantemente por via fecal (63%) e parcialmente pela via urinária (31%). Após administração repetida, não se verifica acúmulo. A absorção gastrintestinal do manidipino é aumentada pela presença de alimento no trato digestivo.

A administração concomitante de delapril e manidipino não evidenciou interferência recíproca 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 exacerbão 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipertil® é contraindicado:

- Para pacientes com hipersensibilidade ao delapril ou a outros inibidores da ECA, ao manidipino ou a outros diidropiridínicos e aos demais componentes do produto;
- Histórico de edema angioneurótico associado com a utilização 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 arteriola renal ou estenose unilateral em caso de rins solitários;
- Estenose da válvula mitral ou aórtica hemodinamicamente relevante / Hipertrofia cardiomiopática;
- Choque cardiológico;
- 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).

**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.

Categoria de Risco B - Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Hipotensão:** ocasionalmente, a administração de **Hipertil®** pode induzir uma hipotensão sintomática. No início do tratamento com **Hipertil®**, os pacientes com maior risco de hipotensão sintomática devem ser cuidadosamente monitorados durante as duas primeiras semanas de tratamento. A ocorrência de uma resposta hipotensora marcante é mais provável em algumas categorias de pacientes de risco, como naqueles com insuficiência cardíaca congestiva grave com ou sem insuficiência renal associada, hipertensão renovascular, diálise renal, intensa depleção salina e/ou hídrica de qualquer etiologia (p. ex. intensa terapia com diuréticos de alça). Nestes pacientes, antes de iniciar a terapia com **Hipertil®**, 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. Depleção de sódio e hipovolemia devem ser corrigidas antes do inicio do tratamento com **Hipertil®**. 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.

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 endovenosa.

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

**Geral:** a dose fixa de **Hipertil®** contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência da enzima Lapp lactase ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento. **Hipertil®** contém o corante laca de alumínio (alumínio lake E110) que pode causar reações alérgicas.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



**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 pré-existente ou estenose da arteríola renal de rins solitários são tratados com associações fixas. O tratamento com diuréticos pode agravar o quadro. Uma redução da função renal pode ocorrer, com mudanças menores da creatina sérica, também em pacientes com estenose unilateral da arteríola renal. Nesses pacientes o tratamento deve ser iniciado em um hospital sob supervisão médica, iniciando com doses menores do medicamento. Os tratamentos com diuréticos devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorada durante a primeira semana de tratamento.

**Angioedema:** têm sido relatados casos de angioedema com o emprego de inibidores da ECA, especialmente após as primeiras administrações. Pode ocorrer angioedema nas primeiras semanas de tratamento. Entretanto, em raras ocasiões o angioedema pode surgir depois de um uso prolongado. Em tais casos, a terapia deve ser imediatamente descontinuada e, se necessário, a terapia anti-hipertensiva deve ser continuada utilizando um medicamento de outra classe terapêutica. O paciente deve ser tratado apropriadamente e mantido sob estrito controle até a resolução do edema. Quando o edema está limitado aos olhos e aos lábios, a resolução é geralmente obtida sem tratamento, sendo os anti-histamínicos úteis como tratamento sintomático. O angioedema com envolvimento da língua, glote e laringe pode ser fatal, necessitando, portanto, de adoção imediata de uma terapia adequada como a injeção subcutânea de uma solução 1:1000 de adrenalina (0,3 – 0,5 mL).

Os pacientes devem ser informados da necessidade de comunicar imediatamente ao próprio médico qualquer sinal ou sintoma relacionados com angioedema (distúrbios da visão, alterações oculares, dos lábios, da língua, dificuldade de respirar) e de consultar o médico antes de uma nova administração do fármaco.

**Reações anafiláticas durante dessensibilização a himenópteros:** em raros casos foram reportadas reações anafiláticas que ameacem a 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:** os pacientes tratados com inibidores da ECA durante a aférese da lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano, raramente apresentaram reações anafilactoides com risco de morte. Estas reações são evitadas através da interrupção temporária do tratamento com inibidor da ECA antes de cada aférese.

**Diferenças étnicas:** em pacientes da raça negra foi observada maior frequência de casos de angioedema. Assim como outros inibidores da ECA, **Hipertil®** pode ser menos efetivo na

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



redução pressórica em pacientes da raça negra, possivelmente devida à baixa presença de renina.

**Proteinuria:** proteinuria 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 controlada, ainda que geralmente não ocorra uma deterioração ulterior. No tratamento com inibidores da ECA, pacientes com preexistente descompensação cardíaca congestiva, 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; proteinuria; alteração do volume urinário) e, raramente, insuficiência renal aguda.

Níveis aumentados de nitrogênio ureico e da creatinina podem ocorrer ocasionalmente, mesmo em pacientes com função renal íntegra, particularmente quando em tratamento concomitante com diuréticos. Embora não tenham sido descritos tais eventos com **Hipertil®**, caso ocorram é aconselhável a suspensão da eventual terapia diurética seguida da redução da dose ou suspensão da administração do produto.

**Pacientes em hemodiálise:** têm sido observadas reações anafiláticas em pacientes tratados com inibidores da ECA durante o curso de hemodiálise com membrana em poliacrilonitrila de alto fluxo (AN69), sendo recomendável, portanto, não se empregar esta membrana em pacientes tratados com **Hipertil®**.

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

Muito raramente, os inibidores da ECA foram associados com uma síndrome que se inicia com icterícia e progride para necrose fulminante e, em alguns casos, até morte. O mecanismo da síndrome não é conhecido. Pacientes recebendo **Hipertil®** que desenvolvem icterícia ou elevação dos níveis de enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento e receber cuidados médicos apropriados.

**Pacientes com diabetes:** em pacientes diabéticos tratados com agentes hipoglicemiantes orais ou insulina e que fazem uso de IECA, os níveis de glicose devem ser cuidadosamente monitorados durante os primeiros meses de tratamento.

**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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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

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

**Cirurgia/anestesia:** **Hipertil®** 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®** 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 allopurinol ou procainamida, ou uma combinação desses fatores, especialmente no caso de insuficiência renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves que, em alguns casos, não responderam a terapia antibiótica intensiva. Se **Hipertil®** é usado em tais pacientes, é recomendado o acompanhamento regular da contagem de células brancas do sangue e os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infecção. Os efeitos são reversíveis após a descontinuação do inibidor da ECA.

**Pacientes com doenças do coração:** **Hipertil®** 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



## **Gravidez e lactação:**

### **Gravidez:**

A evidência epidemiológica em relação ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, não é conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A menos que a continuação do tratamento com IECA seja considerado 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 IECA deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, deve ser iniciado um tratamento alternativo.

A exposição à terapia com IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, 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®** 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®** 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 em 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.**

**Efeitos sobre a 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Diuréticos:** como acontece com outros inibidores da ECA, uma resposta hipotensora acentuada pode ocorrer com o uso do produto em pacientes tratados anteriormente com altas doses de diuréticos. Este evento pode ser evitado pela suspensão ou redução da terapia diurética, por um adequado tratamento de reidratação, aumentando o volume e a ingestão de sal antes da administração, e pelo início do tratamento com doses mais baixas do inibidor da ECA. Novos aumentos 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.

**Agentes anti-hipertensivos:** o efeito anti-hipertensivo de **Hipertil®** pode ser potencializado pela associação com outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos e β-bloqueadores. O efeito anti-hipertensivo geralmente é aditivo e pode ocasionar hipotensão sintomática excessiva.

**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®**, pois este pode potencializar o seu efeito hipotensor.

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

**Potássio e diuréticos poupadores de potássio:** o tratamento com **Hipertil®** pode reduzir a perda de potássio causada pelos diuréticos tiazídicos. Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno e outros) ou a administração de sais de potássio, podem aumentar o risco de hipercalemia. O emprego destes fármacos, se necessário, deve ser praticado com cautela e os níveis de potássio no sangue devem ser controlados com frequência.

**Heparina:** Aumenta o risco de hipercalemia.

**Lítio:** em pacientes sob tratamento concomitante com inibidores da ECA e lítio, têm sido relatados o aumento das concentrações sanguíneas de lítio e sintomas de intoxicação por lítio. Desta forma, a administração concomitante dos dois fármacos deve ser cuidadosamente controlada e as concentrações séricas de lítio devem ser monitoradas com frequência. A administração simultânea de um diurético pode elevar a toxicidade do lítio.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



**Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE).** Como ocorrem com outros inibidores da ECA, os agentes anti-inflamatórios não esteroidais podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do produto em alguns pacientes. 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 pré-existente. 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.

**Símpatomiméticos:** 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 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 causar um aumento do efeito hipoglicemiante, com elevado risco de ocorrer hipoglicemia, sobretudo durante a primeira semana de tratamento combinado e em pacientes com função renal comprometida.

**Antiácidos:** A utilização concomitante com antiácidos pode levar a uma diminuição da absorção 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 diidropiridinas, 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®** não deve ser administrado com inibidores do citocromo P450 como: antiproteases, cimetidina, cetoconazol, itraconazol, eritromicina e claritromicina assim como os indutores do citocromo P450 como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina. Cuidados devem ser tomados na administração de **Hipertil®** com outros substratos do CYP3A4, como terfenadina, astemizol e antiarrítmicos da classe III como amiodarona e quinidina.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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

**Suco de toranja (grapefruit):** as diidropiridinas 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®** não deve ser tomado simultaneamente com suco de toranja.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Hipertil®** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 25°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:**

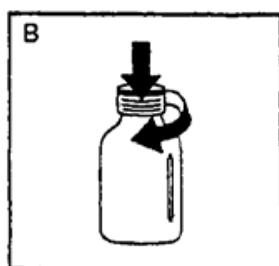
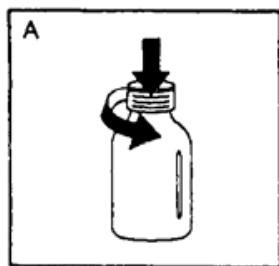
Para evitar o uso impróprio por parte de crianças que casualmente tenham contato com o produto, a embalagem contém uma tampa especial com abertura racional e não instintiva.

**É necessário:**

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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®** 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. ½ comprimido/dia).

**Insuficiência hepática:** Devido à intensa 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 diminuição dos processos metabólicos em pacientes idosos, é recomendável iniciar-se a terapia com ½ comprimido diário de **Hipertil®** 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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, palpitação, 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, coletíase, especialmente com colecistite existente, erupções cutâneas, prurido, eczema, hiperidrose, rigidez musculoesquelética, dor nas extremidades, insuficiência renal, proteinuria, 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 (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), acidente vascular cerebral, gastralgie, urticária, eritema, edema angioneurótico (face, extremidades, lábios, língua, glote ou laringe), cãibras musculares, insuficiência renal aguda, uremia, irritabilidade, aumento da bilirrubina e CPK).

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): anemia hemolítica, fenômeno de Raynaud, broncoespasmo, pancreatite, obstrução intestinal, glossite, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia e psoríase.

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, linfoadenopatia.

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade, doença autoimune.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia, gota, hipoglicemias.

Distúrbios psiquiátricos: depressão, insônia, desorientação.

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, tontura, dor de cabeça, 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, hiperidrose, prurido, eritema, edema angioneurótico, urticária, psoríase, alopecia, necrose epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético: mialgia, cãibras 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 diidropiridinas, os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados:

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, tontura, dor de cabeça, parestesia, sonolência.

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

Distúrbios vasculares: rubor, 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 regredem com a retirada da terapia e que exigem uma minuciosa atenção dental.

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

#### CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

##### Fábrica

Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

##### Escritório

Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



Distúrbios gerais e alterações no 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.**

**Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Como possíveis sintomas da superdose podem ocorrer 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 monitorizados frequentemente.

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. A desidratação, os distúrbios no equilíbrio de eletrólitos e a 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 de 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.**

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica  
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório  
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



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 - Indústria Brasileira

**SAC** (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-114525

[www.chiesi.com.br](http://www.chiesi.com.br)

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).**



HIPERTIL\_COM\_100580106\_VPS3

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica

Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2  
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba  
CEP: 06500-970 São Paulo - SP  
Telefone: 11 4622-8500  
Fax: 11 4154-1679

Escritório

Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And  
Chácara Santo Antônio  
CEP: 04717-004 São Paulo-SP  
Telefone: 11 3095-2300  
Fax: 11 3095-2350



## Anexo B

### Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0507055/14-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0507055/14-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"><li>• Composição</li><li>• Quando não devo usar este medicamento?</li><li>• O que devo saber antes de usar este medicamento?</li><li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li><li>• Contraindicações</li><li>• Advertências e Precauções</li><li>• Interações medicamentosas</li><li>• Reações adversas</li><li>• Superdose</li></ul>	VP/VPS	30 MG + 10 MG COM CT FR VD AMB X 28



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li><li>• Reações adversas</li></ul>	VP/VPS	30 MG + 10 MG COM CT FR VD AMB X 28