# ACERTIL®
# perindopril arginina
# 5mg e 10 mg

## COMPRIMIDOS REVESTIDOS

## Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**ACERTIL®**
perindopril arginina 5mg e 10mg

**APRESENTAÇÕES**
Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

**USO ORAL**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido de **ACERTIL® 5 mg** contém:
perindopril arginina.....5,00 mg
(equivalente a 3,395 mg de perindopril)
Excipientes* q.s.p ..... 1 comprimido revestido

Cada comprimido revestido de **ACERTIL® 10 mg** contém:
perindopril arginina.....10,00 mg
(equivalente a 6,790 mg de perindopril)
Excipientes* q.s.p ..... 1 comprimido revestido

*Excipientes: maltodextrina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, glicerol, hipromelose, corante clorofilina de cobre, macrogol, dióxido de titânio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

**1. INDICAÇÕES**
ACERTIL® é indicado no tratamento da hipertensão arterial.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O estudo PREFER foi um estudo aberto, prospectivo e observacional, realizado em importantes centros de saúde na Romênia. O número total de pacientes incluídos foi de 824 pacientes hipertensos, não controlados por outros IECAs (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina). O estudo avaliou a eficácia anti-hipertensiva e segurança de perindopril entre pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA.

O acompanhamento do tratamento foi de 3 meses e a idade média dos pacientes foi de 60,3 +/-9,8 anos.
Os resultados mostraram que após o terceiro mês de tratamento, houve diminuição de 26,2 mmHg na pressão arterial sistólica e uma diminuição de 12,6 mmHg na pressão arterial diastólica.
O estudo PREFER demonstrou a eficácia anti-hipertensiva e segurança do perindopril entre pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA e em adição também demonstrou a significativa redução da pressão do pulso, o qual é um fator de risco para eventos cardiovasculares.

Referências Bibliográficas: *Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5-10 mg/day in Primary Health Care. An open – label, prospective, observational study: PREFER Study*. Clinical Drug Investig 2009; 29 (12).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades Farmacodinâmicas:**
Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA.

Mecanismo de ação:
O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina – ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, e, por outro lado, causa a degradação da substância vasodilatadora bradicinina em heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva a

um aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e reduz a secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade local e circulatória do sistema calicreína-quinina (e consequentemente ativação do sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação dos inibidores da ECA em reduzir a pressão arterial e seja parcialmente responsável por certos efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demostraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Eficácia clínica e segurança:

Hipertensão
O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4ª e a 6ª hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas, com uma relação vale-pico de 87-100%.

A diminuição da pressão arterial ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.

O perindopril reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em efeitos sinérgicos. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalemia induzida pelo tratamento diurético.

Uso pediátrico
A segurança e eficácia do perindopril em crianças e adolescentes menores de 18 anos ainda não foi estabelecida.
Em um estudo clínico aberto, não comparativo realizado com 62 crianças hipertensas na idade entre 2 e 15 anos com taxa de filtração glomerular > 30 ml/min/1.73m², os pacientes receberam perindopril com uma dose média de 0.07mg/kg. A dose foi individualizada de acordo com o perfil do paciente e a resposta da pressão arterial até uma dose máxima diária de 0.135mg/kg/dia.
59 pacientes completaram o período de três meses e 36 pacientes completaram o período de extensão do estudo, ou seja, foram acompanhados por pelo menos 24 meses (duração média do estudo: 44 meses).
Pressão arterial sistólica e diastólica permaneceram estáveis desde a inclusão até a última avaliação em pacientes previamente tratados por outro tratamento anti-hipertensivo, e diminuiu em pacientes sem tratamento prévio.
Mais de 75% de crianças apresentaram a pressão arterial sistólica e diastólica abaixo do 95% na sua última avaliação.
A segurança foi consistente com o perfil de segurança conhecido do perindopril.

Bloqueio duplo do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) dados do ensaio clínico
Dois grandes estudos randomizados e controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global ENdpoint Trial*) e VA Nephron-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) examinaram o uso da combinação de um inibidor da ECA com bloqueador do receptor de angiotensina II.
ONTARGET foi um estudo conduzido em pacientes com um histórico de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhadas de evidência de lesão de órgãos-alvo. VA Nephron-D foi um estudo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não demonstraram qualquer efeito benéfico significativo na função renal e / ou resultados cardiovasculares e na mortalidade, ao passo que foi observado um aumento do risco de hipercalemia, falência renal aguda e / ou hipotensão, em comparação com a monoterapia.
Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem, portanto, ser utilizado concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) foi um estudo desenhado para testar o benefício da adição de alisquireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, doença cardiovascular, ou ambas. O estudo foi encerrado precocemente devido a um risco aumentado de desfechos adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo de alisquireno do que no grupo placebo e eventos adversos e eventos adversos graves de interesse (hipercalemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo de alisquireno do que no grupo placebo.

**Propriedades farmacocinéticas:**
Absorção:
Após administração oral, o perindopril é rapidamente absorvido e o pico da concentração é atingido em 1 hora. A meia-vida plasmática do perindopril é igual a 1 hora.

O perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete % da dose administrada de perindopril atinge a corrente sanguínea na forma do metabólito ativo perindoprilato. Em adição a este, são produzidos outros cinco metabólitos, porém todos inativos. O pico da concentração plasmática do perindoprilato é alcançado entre 3 e 4 horas.

A ingestão de alimento reduz a conversão ao perindoprilato, consequentemente a sua biodisponibilidade, desse modo, o perindopril arginina deve ser administrado oralmente em dose diária única pela manhã, antes da refeição.

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

Distribuição:
O volume de distribuição é aproximadamente 0,2 l/Kg para o perindoprilato livre. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora da angiotensina, mas é dose-dependente.

Eliminação:
O perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida final da fração livre é aproximadamente de 17 horas, resultando no estado de equilíbrio dentro de 4 dias.

População especial:
A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos e também em pacientes com insuficiências cardíacas ou renais. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (*clearance* de creatinina).

O *clearance* de diálise do perindoprilato é igual a 70 mL/min.

Os parâmetros cinéticos do perindopril são modificados em pacientes com cirrose: o *clearance* hepático do perindopril é reduzido à metade. No entanto, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e por essa razão não há necessidade de se fazer um ajuste na dosagem.

**Dados de segurança pré-clínicos:**
Nos estudos de toxicidade oral crônica (em ratos e macacos), o órgão-alvo foi o rim, com danos reversíveis.
Não foi observada mutagenicidade nos estudos *in vitro* ou *in vivo*.
Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (em ratos, camundongos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. No entanto, a classe dos IECA tem demonstrado causar eventos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada tanto em ratos fêmeas como em machos.

Não foi observada carcinogenicidade nos estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**
ACERTIL® não deve ser utilizado nas seguintes situações:
- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema associada a uma terapia de inibidor de ECA prévia;
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez;
- uso concomitante de ACERTIL® com produtos que contenham alisquireno em pacientes com *diabetes mellitus* ou disfunção renal (TFG < 60ml/min/1.73m$^2$);
- uso concomitante com sacubitril e valsartana; o tratamento com ACERTIL® não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana.
- tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente;
- estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal em rim funcional único.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Doença arterial coronariana estável:
Se um episódio de angina pectoris instável (grave ou não) ocorrer durante o primeiro mês de tratamento com perindopril, uma cuidadosa avaliação do benefício/risco deve ser realizada antes da continuação do tratamento.

Hipotensão:
Inibidores da ECA podem causar uma queda da pressão arterial. Hipotensão sintomática é raramente vista em pacientes que apresentam hipertensão sem complicações e é mais provável ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume, por exemplo, por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômito, ou quem possui hipertensão grave dependente de renina. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não à insuficiência renal, hipotensão sintomática foi observada. Isto é mais provável ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, como reflexo do uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Em pacientes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapia e ajuste de dose devem ser monitorados rigorosamente. Considerações similares devem ser aplicadas a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou doença cerebrovascular porque nestes pacientes uma redução acentuada da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber uma infusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contraindicação para doses subsequentes, que geralmente podem ser administradas sem dificuldade, uma vez que a pressão arterial tenha aumentado com a expansão do volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que possuem pressão arterial normal ou baixa, uma redução adicional da pressão arterial sistêmica pode ocorrer ao se administrar ACERTIL®. Este é um efeito esperado e normalmente não resulta na suspensão do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, uma redução da dose ou a suspensão do tratamento poderá ser necessária.

Estenose das valvas aórtica e mitral/ Cardiomiopatia hipertrófica:
Assim como outros inibidores da ECA, ACERTIL® deve ser administrado com precaução em pacientes com estenose da valva mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo como a estenosa aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Disfunção renal:
Em casos de disfunção renal (*clearance* da creatinina <60 ml/min) a dosagem inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o *clearance* da creatinina do paciente e então em função da resposta do paciente ao tratamento. Uma rotina de monitoração dos níveis de potássio e creatinina fazem parte da prática médica normal para esses pacientes.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, hipotensão após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar mais adiante a uma disfunção renal. Falência renal aguda, geralmente reversível, foi reportada nestas situações.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose arterial de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foi observado o aumento dos níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica, situação geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Isto é mais provável de ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Caso o paciente também tenha hipertensão renovascular, existe um risco maior de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para a situação descrita anteriormente, recomenda-se descontinuar o tratamento com os diuréticos e monitorar a função renal durante as primeiras semanas de terapia com o ACERTIL®.

Alguns pacientes hipertensos sem uma aparente doença renovascular preexistente têm desenvolvido um aumento nos níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica, geralmente em escala menor e transitória, especialmente quando ACERTIL® é administrado em concomitância com um diurético. Isto é mais propenso a ocorrer em pacientes com uma disfunção renal preexistente. A redução na dosagem e/ou descontinuação do diurético e/ou de ACERTIL® pode ser necessária.

Pacientes em hemodiálise:
Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alta permeabilidade, e tratados em concomitância com um inibidor da ECA. Nestes pacientes deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana para a diálise ou uma outra classe de agente anti-hipertensivo.

Transplante Renal:
Não existe experiência da administração de ACERTIL® em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipertensão renovascular
Existe risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um rim funcional único são tratados com inibidores da ECA. Tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte. A perda da função renal pode ocorrer com perdas reduzidas na creatinina sérica até mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/angioedema:
Angioedema de face, extremidade, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o ACERTIL®. Isto pode ocorrer a qualquer momento da terapia. Nestes casos, ACERTIL® deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas. Edemas envolvendo somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para alívio dos sintomas.

Angioedema associado com edema laríngeo pode ser fatal. Se houver envolvimento da língua, glote ou laringe, propensa a causar obstrução das vias aéreas, uma terapia de emergência deve ser prontamente administrada. Isto pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas pérvias. O paciente deve ficar sob estreita supervisão médica até o completo e permanente desaparecimento dos sintomas ocorridos.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionados à terapia com inibidores da ECA podem ter um risco aumentado de angioedema ao iniciar o tratamento com um inibidor da ECA.

Angioedema intestinal foi raramente relatado em pacientes tratados com um inibidor de ECA. Estes pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos não houve angioedema de face prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos incluindo tomografia computadorizada de abdômen, ultrassom, ou na cirurgia, e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em uso de inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao risco aumentado de angioedema. Sacubitril/valsartana não deve ser iniciado antes de 36 horas após a administração da última dose da terapia com perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana.

O uso concomitante de outros inibidores da NEP (por exemplo, racecadotril), inibidores mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (por exemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina)

também pode aumentar o risco de angioedema (inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória). Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com racecadotril, inibidores mTOR (sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas em pacientes que já utilizam um inibidor da ECA.

Reações anafiláticas durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):
Raramente, pacientes em uso de inibidores da ECA relataram reações anafilactoides com risco de vida durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato dextrano. O surgimento destas reações é evitado descontinuando-se temporariamente o tratamento com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante dessensibilização:
Pacientes tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (ex.: veneno de himenópteros) apresentaram reações anafiláticas. Nestes mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA, reaparecendo com a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática:
Raramente, os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e evolui para necrose hepática fulminante e algumas vezes morte. O mecanismo desta síndrome ainda é desconhecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolvem icterícia ou elevações significativas das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:
Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportadas em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores complicadores, a neutropenia ocorre raramente. O perindopril deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes portadores de doenças vasculares do colágeno, em tratamento com imunossupressores, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou em situações que combinem estes fatores de risco, especialmente em casos de disfunção renal preexistente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves, as quais em algumas instâncias não responderam a uma terapia antibiótica intensiva. Caso seja necessário o uso de perindopril nestes pacientes, um monitoramento periódico da contagem das células sanguíneas da série branca deverá ser realizado e os pacientes deverão ser orientados a relatar imediatamente qualquer sinal de infecção (por exemplo: dor de garganta, febre).

Raça:
Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes de raça negra do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos de raça negra do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma alta prevalência de hipertensão com renina baixa na população de hipertensos de raça negra.

Tosse:
Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. A indução de tosse pelos inibidores da ECA deve ser levada em consideração como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia / anestesia:
Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, ACERTIL® pode bloquear a formação da angiotensina II, secundária a uma liberação compensatória de renina. O tratamento com ACERTIL® deverá ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer uma hipotensão e esta for considerada como sendo causada por este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalemia:
Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril, uma vez que inibidores da ECA podem causar hipercalemia devido à inibição da liberação de aldosterona. O efeito é geralmente não significativo em pacientes com função renal normal. Pacientes com risco de desenvolvimento de uma hipercalemia incluem aqueles com insuficiência renal, piora na função renal, pacientes idosos (acima de 70 anos), diabetes mellitus, intercorrências tais como desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparina, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprima/sulfametoxazol) e especialmente antagonistas de aldosterona ou bloqueadores do receptor de angiotensina. O uso de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos

contendo potássio particularmente por pacientes com disfunção renal pode levar a um aumento significativo nos níveis séricos de potássio. A hipercalemia pode causar sérias arritmias, às vezes fatais. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, eles devem ser utilizados com precaução e monitoramento regular do potássio sérico é recomendado.

Pacientes diabéticos:
Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser estritamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com o inibidor da ECA.

Lítio:
A associação do lítio com o perindopril geralmente não é recomendada.

Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio:
A combinação de perindopril com medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores de ACE, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo falência renal aguda). Duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno, portanto, não é recomendado.
Se a terapia de bloqueio duplo é considerada absolutamente necessária, esta só deve ser feita sob supervisão de um especialista e sujeita a um monitoramento rigoroso e frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.
Inibidores da ECA e os bloqueadores do receptor da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Aldosteronismo primário:
Pacientes com aldosteronismo primário geralmente não responderão aos tratamentos anti-hipertensivos que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso desse produto não é recomendado.

Excipientes:
Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência total de lactase não devem tomar este medicamento.

**Atenção: Este medicamento contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes clorofilina de cobre e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

Nível de sódio
ACERTIL® contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é essencialmente livre de sódio.

**Gravidez, lactação e fertilidade**
Gravidez:
O uso de um inibidor da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja considerado essencial, nas pacientes que desejam engravidar, ACERTIL® deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada.

O uso de um inibidor da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. O uso de um inibidor da ECA é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (ver seção Contraindicação).

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguida exposição à um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusivo, contudo, um pequeno aumento nesse risco não pode deixar de ser considerado. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja considerado essencial, nas pacientes que desejam

engravidar, ACERTIL® deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada.
A exposição prolongada a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligodramnia, retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia). Caso tenha ocorrido exposição ao perindopril durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada. Crianças cujas mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observados por conta da hipotensão.

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

Lactação:
Não se sabe se o perindopril é excretado no leite materno. Desta forma, o uso de ACERTIL® não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Fertilidade:
Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

**Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas:**
ACERTIL® 5mg não tem influência direta na habilidade de dirigir e usar máquinas, mas reações individuais relatadas como diminuição da pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento ou em combinação com outro medicamento anti-hipertensivo. Como resultado a habilidade de dirigir ou operar máquina pode ser prejudicada.

**Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente em casos de tonturas ou fraquezas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de ensaios clínicos tem demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) 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, como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo falência renal aguda) em comparação com o uso de um agente único SRAA.

Fármacos que aumentam o risco de angioedema:
O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana é contraindicado pois aumenta o risco de angioedema (seção 4. Contraindicações). O tratamento com sacubitril/valsartana não deve ser iniciado antes de 36 horas após a administração da última dose de perindopril. O tratamento com perindopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a administração da última dose de sacubitril/valsartana.
O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores da mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (por exemplo: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode aumentar o risco de angioedema.

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

**Uso concomitante contraindicado:**

Alisquireno
Em pacientes diabéticos ou com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tratamentos extracorpóreos
Tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente, como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: membranas de poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrana devido ao risco aumentado de reações anafilactoides. Se esses tipos de tratamentos forem necessários, o uso de um tipo de membrana de diálise diferente ou uma classe de agente anti-hipertensivo diferente deve ser considerado.

**Uso concomitante não recomendado:**

Alisquireno
Em outros pacientes que não os diabéticos ou com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina:
Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca ou diabetes com lesão em órgão final, terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueador de receptor de angiotensina está associado com uma alta frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e piora na função renal (incluindo falência renal aguda) quando comparado ao uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Bloqueio duplo (por exemplo, pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso individualmente, conforme acompanhamento rigoroso da função renal, níveis de potássio e pressão arterial.

Estramustina:
Risco de aumento de efeitos adversos tais como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, triantereno, amilorida), sais de potássio:
Hipercalemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com disfunção renal (efeitos hipercalêmicos aditivos).
A combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante é, no entanto, indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoração do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

Lítio
Aumentos reversíveis nas concentrações de lítio sérico e toxicidade foram relatados durante o uso concomitante de lítio com os inibidores da ECA. O uso de perindopril com o lítio não é recomendado, mas se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico.

**Uso concomitante que requerem cuidados especiais:**

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais)
Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode potencializar o efeito de redução da glicose no sangue com risco de surgimento de uma hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

Baclofeno
Aumento do efeito anti-hipertensivo. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dosagem anti-hipertensiva se necessário.

Diuréticos não poupadores de potássio
Pacientes em uso de diuréticos, especialmente aqueles nos quais ocorrem depleção salina e/ou de volume, podem apresentar uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com o inibidor da ECA. A possibilidade

de ocorrência de efeitos hipotensivos pode ser reduzida com a descontinuação do diurético, com o aumento do volume ou da ingestão de sal anteriormente ao início da terapia com doses baixas e progressivas de perindopril.
Na hipertensão arterial, quando a terapia prévia com diurético causar depleção salina e/ou de volume, o diurético deve ser descontinuado antes do uso de um inibidor da ECA, nesse caso um diurético não poupador de potássio pode ser reintroduzido depois disso ou o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma baixa dosagem e aumentada progressivamente.
Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente depois reduzindo a dose da associação com diurético não poupador de potássio. Em todos os casos, a função renal (nível de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)
Com eplerenona ou espironolactona nas doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia com baixa dose de inibidor de ECA:
No tratamento da classe II-IV da insuficiência cardíaca (NYHA) com uma fração de ejeção de <40%, e tratado previamente com inibidor da ECA e diuréticos de alça, risco de hipercalemia, potencialmente letal, especialmente em caso de não observância das recomendações da prescrição para esta combinação.
Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercalemia e disfunção renal. Um rigoroso monitoramento do potássio e creatinina é recomendado no primeiro mês do tratamento, uma vez por semana inicialmente e, mensalmente, por conseguinte.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo ácido acetilsalicílico (aspirina) ≥ 3g por dia
A administração de drogas do tipo AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA (por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos). O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode levar a um aumento do risco de piora da função renal, incluindo a possibilidade de falência renal aguda, e um aumento nos níveis de potássio sérico, especialmente em pacientes com prejuízo da função renal preexistente. A combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se monitorar a função renal após início da terapia concomitante e então periodicamente.

**Uso concomitante que requerem alguns cuidados:**

Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores
O uso concomitante destes agentes pode aumentar o efeito hipotensor do perindopril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode potencializar a redução da pressão arterial.

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos
O uso concomitante de certos produtos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar em uma redução adicional da pressão sanguínea.

Simpaticomiméticos
Os medicamentos simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.

Ouro
Reações nitritoides (sintomas incluem rubor facial, náusea, vômito e hipotensão) foram raramente reportados em pacientes em terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) em concomitância com inibidores da ECA, incluindo o perindopril.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTIL® deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

**Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.**

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

**Embalagens contendo 15 comprimidos: Após aberto, válido por 15 dias.**
**Embalagens contendo 30 comprimidos: Após aberto, válido por 30 dias.**
**Embalagens contendo 60 comprimidos: Após aberto, válido por 60 dias.**

**Características físicas e organolépticas:**

**ACERTIL® 5 mg** é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos verdes claros, em forma de bastonete, gravados em uma face com a logomarca e sulcados em ambas as faces. Este comprimido pode ser dividido em doses iguais.

**ACERTIL® 10 mg** é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos verdes, redondos, gravados em uma face com a logomarca e na outra face com um coração. Esse comprimido não pode ser dividido.

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

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**
ACERTIL® deve ser administrado sempre em uma dose única diária, pela manhã antes das refeições.
A posologia deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e com a resposta da pressão arterial.

Uso Oral.
ACERTIL® pode ser utilizado em monoterapia ou associado com outras classes de anti-hipertensivos.
A dose inicial recomendada é de 5 mg em tomada única pela manhã.

Pacientes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou salina, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem experimentar uma queda excessiva na pressão arterial após a dose inicial. Uma dose inicial de 2,5 mg (equivalente à metade de um comprimido de ACERTIL® 5 mg) é recomendada para estes pacientes e o início do tratamento deve ser realizado com supervisão médica.

A dose poderá ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia após um mês de tratamento.

Uma hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento com ACERTIL®; sendo mais provável em pacientes que estão sendo tratados conjuntamente com diuréticos. Recomenda-se precaução uma vez que estes pacientes podem estar com depleção de volume e/ou salina.
Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 a 3 dias antes do início do tratamento com ACERTIL®.

Nos pacientes hipertensos nos quais o diurético não pode ser descontinuado, o tratamento com ACERTIL® pode ser iniciado com uma dose de 2,5 mg (equivalente à metade de um comprimido de ACERTIL® 5 mg). A função renal e o nível de potássio sérico deverão ser monitorados. A dose seguinte de ACERTIL® deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Caso seja necessário, a terapia com diuréticos poderá ser retomada.

Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 2,5 mg (equivalente à metade de um comprimido de ACERTIL® 5 mg) que poderá ser progressivamente aumentada para 5 mg após um mês de tratamento e posteriormente para 10 mg, caso necessário, dependendo da função renal (vide tabela 1).

ACERTIL® 5 mg pode ser partido em doses iguais.

**ACERTIL® 10 mg não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**População especial:**

Pacientes com disfunção renal:
Nos casos de disfunção renal a dosagem de ACERTIL® baseada no *clearance* de creatinina, conforme tabela abaixo.

Tabela 1: Ajuste de dose na disfunção renal:

| *Clearance* de creatinina (ml/min) | Dose recomendada |
|---|---|
| $Cl_{cr} \geq 60$ | 5mg por dia |
| $30 < Cl_{cr} < 60$ | 2,5mg por dia |

| | |
|---|---|
| $15 < Cl_{cr} < 30$ | 2,5mg em dias alternados |
| Pacientes em hemodiálise* | |
| $Cl_{cr} < 15$ | 2,5mg no dia da diálise |

*Em pacientes em hemodiálise: o *clearance* da diálise do perindoprilato é de 70 ml/min. A dose de ACERTIL® deve ser administrada após a diálise.

Pacientes com disfunção hepática:
Não é necessário um ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

a. Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança de um inibidor da ECA:
As mais frequentes reações adversas relatadas nos estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, dor de cabeça, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, cãibras musculares e astenia.

b. Lista tabelada das reações adversas:

As seguintes reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e/ou pós-comercialização com perindopril e estão listadas abaixo com as suas respectivas frequências:

Muito comum (≥1/10); comuns (≥1/100 e <1/10); incomuns (≥1/1.000 e <1/100); rara (≥1/10000 e <1/1000); muito rara (<1/10.000); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

| Classe de Sistema de Órgãos | Termo Preferido | Frequência |
|---|---|---|
| Desordens do sistema sanguíneo e linfático | Eosinofilia | Incomum* |
| | Agranulocitose ou pancitopenia | Muito rara |
| | Diminuição da hemoglobina e hematócrito | |
| | Leucopenia/neutropenia | |
| | Anemia hemolítica em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH | |
| | Trombocitopenia | |
| Alterações endócrinas | Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) | Rara |
| Alterações do metabolismo e nutricionais | Hipoglicemia | Incomum* |
| | Hipercalemia reversível com a descontinuação | |
| | Hiponatremia | |
| Desordens psiquiátricas: | Depressão | Incomum* |
| | Distúrbios de humor ou do sono | Incomum |
| | Desordens do sono | Incomum |
| Alterações do sistema nervoso | Tontura | Comum |
| | Dor de cabeça | |
| | Parestesia | |
| | Vertigem | |
| | Sonolência | Incomum* |
| | Síncope | |
| | Confusão | Muito rara |
| Alterações Visuais | Distúrbios visuais | Comum |

| | | |
|---|---|---|
| Alterações do ouvido ou labirinto | Zumbido | Comum |
| Alterações Cardíacas | Palpitações | Incomum* |
| | Taquicardia | |
| | Angina pectoris | Muito rara |
| | Arritmia | |
| | Infarto do miocárdio, secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco | |
| Alterações vasculares | Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão) | Comum |
| | Vasculite | Incomum* |
| | Rubor (*flushing*) | Rara* |
| | AVC secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco | Muito rara |
| | Fenômeno de Raynaud | Desconhecida |
| Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | Comum |
| | Dispneia | |
| | Broncoespasmo | Incomum |
| | Pneumonia eosinofílica | Muito rara |
| | Rinite | |
| Alterações gastrointestinais | Dor abdominal | Comum |
| | Constipação | |
| | Diarreia | |
| | Disgeusia | |
| | Dispepsia | |
| | Náusea | |
| | Vômito | |
| | Boca seca | Incomum |
| | Pancreatite | Muito rara |
| Alterações hepatobiliares | Hepatite tanto citolítica quanto colestática | Muito rara |
| Alterações da pele e tecido subcutâneo | Prurido | Comum |
| | Erupção cutânea | |
| | Urticária | Incomum |
| | Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas das mucosas, língua, glote e/ou laringe | |
| | Reações fotossensíveis | Incomum* |
| | Penfigoide | |
| | Hiperidrose | Incomum |
| | Agravamento da psoríase | Rara* |
| | Eritema multiforme | Muito rara |
| Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético | Câibras musculares | Comum |
| | Artralgia | Incomum* |
| | Mialgia | |
| Alterações renal e urinária | Insuficiência renal | Incomum |
| | Falência renal aguda | Rara |
| | Anúria/oligúria | Rara* |
| Alterações no sistema reprodutivo | Disfunção erétil | Incomum |

| | | |
|---|---|---|
| Alterações gerais e condições do local de administração | Astenia | Comum |
| | Dor no peito | Incomum* |
| | Mal estar | |
| | Edema periférico | |
| | Pirexia | |
| Investigacionais | Aumento na concentração da ureia plasmática | Incomum* |
| | Aumento na concentração da creatinina plasmática | |
| | Aumento da bilirrubina sérica | Rara |
| | Aumento das enzimas hepáticas | |
| Ferimento, envenenamento e complicações de intervenções | Queda | Incomum* |

*Frequência calculada a partir dos estudos clínicos para os eventos adversos de relatos espontâneos

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

**10. SUPERDOSE**

Os dados disponíveis sobre a superdosagem no homem são limitados. Sintomas associados com a superdosagem dos inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tontura, ansiedade e tosse.
O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa com uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Se ocorrer uma hipotensão, esta deve ser revertida colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se disponível, um tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosa também pode ser considerado. O perindopril pode ser removido da circulação por hemodiálise. A terapia com marca-passo é indicada para uma bradicardia que não responda a terapia. Os sinais vitais, níveis de eletrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente.

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

**DIZERES LEGAIS:**

**Registro:** 1.1278.0074

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Produzido por:**
**Les Laboratoires Servier Industrie**
Gidy – França

**Importado e registrado por:**
**Laboratórios Servier do Brasil Ltda**
Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800-7033431

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/06/2025.**