

HIGROTON® Reserpina

clortalidona + reserpina

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimido. Embalagem com 20 comprimidos divisíveis.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém 50 mg de clortalidona e 0,25 mg de reserpina.

Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, óxido de ferro vermelho, estearato de magnésio, amido e croscarmelose sódica.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: HIGROTON Reserpina é uma associação de dois fármacos anti-hipertensivos mutuamente complementares que apresentam uma ação prolongada.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser mantido a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não use o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. HIGROTON Reserpina não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O comprimido deve ser tomado com o auxílio de um líquido. Se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tome o comprimido que você esqueceu e retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma única vez).

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: HIGROTON Reserpina é geralmente bem tolerado, entretanto algumas reações desagradáveis podem ocorrer, na maioria transitórias e que tendem a desaparecer sem necessidade de interromper o tratamento. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. As mais comuns são: coceira, outras reações na pele, pressão baixa, depressão, nervosismo, falta de concentração, batimento cardíaco irregular ou lento, tontura ao se levantar quando se está deitado ou sentado, problemas de estômago e de intestino, diarreia, boca seca, ou azia (sinais de úlcera), cansaço, pesadelos, nariz "entupido", ganho de peso, impotência, visão borrada, lacrimejamento, olhos vermelhos, inchaço, inclusive da mucosa nasal, respiração rápida, aumento da salivação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Contra-indicações: Mulheres grávidas ou que estejam amamentando; pacientes que apresentam alergia à clortalidona, à reserpina ou a algum dos componentes da formulação. Pacientes com depressão, doença de Parkinson, doença grave do fígado ou dos rins, úlcera, gota, epilepsia, níveis sanguíneos muito baixos de potássio ou de sódio ou níveis sanguíneos muito altos de cálcio.

Precauções: Se você tem doença do fígado ou dos rins, problemas circulatórios ou doença do coração, diabetes, baixos níveis de potássio no sangue ou altos níveis de colesterol, seu médico deve ser avisado. Evite a ingestão de bebida alcoólica, pois o álcool pode fazer sua pressão aumentar ou diminuir, elevando a possibilidade de tonturas ou fraqueza.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: Recomenda-se cuidado aos pacientes que dirigem veículos e/ou operam máquinas, pois sua capacidade de reação pode ser afetada, especialmente no início do tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

HIGROTON Reserpina é uma associação de dois fármacos anti-hipertensivos com diferentes sítios de ação e efeito anti-hipertensivo mutuamente complementar. Ambas as substâncias apresentam uma ação prolongada.

A clortalidona é uma benzotiadiazina, do grupo das tiazidas, com ação diurética prolongada.

Os diuréticos tiazídicos atuam principalmente no túbulo contornado distal (porção proximal), inibindo a reabsorção de NaCl^- (por antagonizar os co-transportadores de Na^+ e Cl^-) e promovendo a reabsorção de Ca^{++} (por um mecanismo desconhecido). O aumento na liberação de sódio e de água para o túbulo coletor cortical e/ou o aumento na velocidade do fluxo levam ao aumento de secreção e excreção de K^+ e H^+ .

Em indivíduos com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de 12,5 mg de clortalidona. O aumento resultante da excreção urinária de sódio e cloro e o aumento, menos pronunciado, na excreção urinária de potássio são dose-dependentes e ocorrem tanto em pacientes normais como em pacientes edemaciados. O efeito diurético se estabelece em 2 a 3 horas, atinge seu máximo após 4 a 24 horas e pode persistir por 2 a 3 dias.

Inicialmente a diurese induzida por tiazídicos leva ao decréscimo do volume plasmático, do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica. É possível que o sistema renina-angiotensina-aldosterona seja ativado.

Em indivíduos hipertensos, a clortalidona reduz levemente a pressão arterial elevada. Na administração contínua, o efeito hipotensor se mantém, provavelmente, em função da redução da resistência periférica; o débito cardíaco retorna aos valores de pré-tratamento, o volume plasmático permanece um pouco reduzido e a atividade da renina plasmática pode estar elevada.

Na administração crônica, o efeito anti-hipertensivo da clortalidona é dose-dependente na faixa entre 12,5 a 50 mg por dia. Aumentos de dose acima de 50 mg aumentam as complicações metabólicas e raramente apresentam benefícios terapêuticos.

Assim como para outros diuréticos, quando a clortalidona é administrada na forma de monoterapia, o controle da pressão arterial é alcançado em metade dos pacientes com hipertensão de leve a moderada. Geralmente, idosos e negros respondem especialmente bem a diuréticos administrados na forma de monoterapia. Estudos randomizados em pacientes idosos demonstram que o tratamento da hipertensão ou, predominantemente da hipertensão sistólica, em pacientes idosos com baixas doses de diuréticos tiazídicos, inclusive clortalidona, reduz acidentes cerebrovasculares, morbidade e mortalidade cardiovascular e da artéria coronariana. Em adição, a perda de massa óssea em mulheres idosas foi reduzida.

O tratamento combinado com outros anti-hipertensivos, inclusive a reserpina, potencializa o efeito hipotensor. Em grande proporção de pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia, um decréscimo adicional na pressão arterial pode, portanto, ser atingido.

A reserpina causa depleção de reservas de catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares e no sistema nervoso central. A depleção é seguida de uma relativa incapacidade em armazenar catecolaminas. A depleção de catecolaminas resulta na inibição da transmissão do impulso nervoso nas placas terminais do sistema nervoso simpático, levando ao decréscimo do tônus simpático mas sem prejudicar a atividade do sistema nervoso parassimpático. Portanto, a reserpina reduz a pressão arterial elevada e a frequência cardíaca, enquanto exerce um efeito sedativo através do sistema nervoso central.

A reserpina também causa depleção de outros transmissores e co-transmissores, inclusive serotonina, dopamina, neuropeptídeo e adrenalina nos neurônios centrais e periféricos. Esses efeitos podem contribuir também para os efeitos farmacológico e hipotensor do fármaco.

Após administração oral da reserpina, o efeito anti-hipertensivo é gradativamente atingido, sendo atingida a resposta máxima somente após 2 a 3 semanas, sendo mantida a longo prazo.

Farmacocinética

Absorção

clortalidona - A biodisponibilidade de uma dose oral de clortalidona é de aproximadamente 64%, atingindo o pico de concentração plasmática após 8 a 12 horas. Para doses de 25 a 50 mg, os valores médios de $C_{máx}$ são 1,5 mcg/mL (4,4 mcmol/L) e 3,2 mcg/mL (9,4 mcmol/L), respectivamente. Para doses de até 100 mg houve um aumento proporcional na área sob a curva (AUC). Em administrações diárias repetidas de 50 mg, a concentração plasmática média no *steady-state* (estado de equilíbrio) é de 7,2 mcg/mL (21,2 mcmol/L), medida no final do intervalo de 24 horas entre as administrações, sendo atingida após 1 a 2 semanas.

reserpina - A reserpina é rapidamente absorvida após a administração oral. Concentrações mensuráveis aparecem no plasma após 30 minutos. A biodisponibilidade é em torno de 50%.

Distribuição

clortalidona - No sangue, somente uma pequena fração de clortalidona está livre, em função de extensivo acúmulo nos eritrócitos e ligação às proteínas plasmáticas. Em função de um alto grau de ligações de alta afinidade à anidrase carbônica dos eritrócitos, somente 1,4% da quantidade total de clortalidona no sangue total foi encontrada no plasma no *steady-state* (estado de equilíbrio) durante o tratamento com 50 mg. *In vitro*, a taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 76% e a principal proteína de ligação é a albumina. A clortalidona atravessa a barreira placentária e passa para o leite. Em gestantes tratadas com doses diárias de 50 mg de clortalidona antes e após o parto, o nível de clortalidona no sangue total fetal é em torno de 15%

daquele encontrado no sangue materno. As concentrações de clortalidona no líquido amniótico e no leite materno correspondem a aproximadamente 4% do nível plasmático da mãe.

reserpina - O volume médio de distribuição da reserpina é de $9,1 \pm 2,7$ L/kg. No plasma humano, mais de 96% da reserpina se liga às proteínas plasmáticas (albumina e lipoproteínas).

Metabolismo

clortalidona - O metabolismo e a excreção na bile constituem vias de eliminação menos importantes. Dentro de 120 horas, cerca de 70% da dose é excretada na urina e nas fezes, principalmente na forma inalterada.

reserpina - A reserpina é metabolizada parcialmente no intestino e parcialmente no fígado, e os principais metabólitos são o metilreserpato e o ácido trimetoxibenzóico.

Eliminação

clortalidona - A clortalidona é eliminada do sangue total e do plasma com uma meia-vida variável de 50 horas. A meia-vida de eliminação não se altera durante a administração crônica. A maior parte de uma dose de clortalidona absorvida é excretada pelos rins, com um *clearance* (depuração) renal médio de 60 mL/min.

reserpina - A eliminação da reserpina e de seus metabólitos, após a administração oral, é bifásica, com valores de meia-vida de eliminação de 4,5 e 271 horas, respectivamente. A meia-vida de eliminação média da substância-mãe, reserpina, é de 33 horas. O *clearance* (depuração) plasmático total médio é de 245 mL/min. Dentro das primeiras 96 horas após a administração oral, 8% da dose é excretada na urina, principalmente na forma de metabólitos e 62% nas fezes, principalmente como reserpina inalterada.

Grupo de pacientes especiais

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

Nos pacientes idosos, a eliminação da clortalidona é mais lenta do que em indivíduos adultos jovens embora, a absorção seja a mesma (veja "Posologia"). A disfunção renal não altera a farmacocinética da clortalidona, pois a afinidade do fármaco pela anidrase carbônica dos eritrócitos é, muito provavelmente, o fator limitante na

eliminação do fármaco do sangue ou do plasma. Não é necessário nenhum ajuste de dose para a clortalidona nos pacientes com insuficiência renal. A reserpina é excretada mais lentamente em pacientes com insuficiência renal, mas isso é compensado por um aumento na excreção fecal. A dose de HIGROTON Reserpina ou o intervalo entre as doses devem, portanto, ser ajustados de acordo com as necessidades terapêuticas e a tolerabilidade, para evitar efeitos cumulativos.

Dados de segurança pré-clínicos

clortalidona

Os testes para indução mutagênica em bactérias ou em células de mamíferos cultivadas foram negativos. Para doses altamente citotóxicas, foram induzidas aberrações cromossômicas em cultura de células de ovário de *hamster* chinês. No entanto, testes para a capacidade de induzir reconstituição no DNA em hepatócitos de camundongos ou micronúcleos das células da medula óssea ou de fígados de ratos, não revelaram evidência alguma de indução de lesão cromossômica. Portanto, os resultados dos ensaios em células de ovário de *hamster* chinês demonstraram que tais danos costumam originar-se mais da citotoxicidade do que da genotoxicidade. Conclui-se que a clortalidona não apresenta risco de mutagenicidade a seres humanos.

Estudos de carcinogenicidade a longo prazo não foram realizados com clortalidona.

Estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogênico.

reserpina

A reserpina demonstrou ser teratogênica após doses orais repetidas de até 2,5 mg/kg em camundongos e dose única intramuscular de até 2,0 mg/kg em ratos.

Estudos em camundongos mostraram um aumento de incidência de fenda palatina, possivelmente, devido a seus efeitos endócrinos. No rato, a inibição da liberação do hormônio luteinizante pode induzir uma interrupção da gravidez após tratamento da

mãe nos estágios iniciais de gestação. Em porquinho-da-Índia (*guinea pig*), observou-se que a reserpina inibe a função do corpo lúteo.

Não foi observada evidência de atividade mutagênica nos testes microbianos (teste de Ames com *S. typhimurium* e *E. coli*), também na presença ou ausência do sistema ativador ou em estudos com células somáticas de *hamster* chinês ou o epitélio germinal do rato macho.

Estudos em roedores mostram que o tratamento crônico com reserpina está associado a um aumento de incidência de fibroadenoma mamário em camundongos fêmeas, tumores malignos na vesícula seminal de camundongos machos e tumores adrenais malignos em ratos machos. Esses achados foram constatados em estudos de 2 anos, nos quais o fármaco foi administrado na alimentação a concentrações de 5 ppm e 10 ppm, que correspondem a cerca de 100-300 vezes a dose humana. Os neoplasmas de mama estão relacionados ao efeito da reserpina sobre o aumento de prolactina. Não está claro em que extensão esses achados indicam risco em humanos. A possibilidade de um aumento de risco de câncer de mama nas usuárias de reserpina foi extensivamente investigada, mas não foi confirmada uma associação.

Indicações

Hipertensão arterial.

Contra-indicações

Hipersensibilidade à reserpina ou a substâncias relacionadas, assim como à clortalidona ou a outros derivados sulfonamídicos e aos componentes da formulação. HIGROTON Reserpina está contra-indicado nas seguintes condições associadas com os componentes individuais:

clortalidona - Anúria, insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor do que 30 mL/min), e insuficiência hepática grave. Hipocalemia refratária ou condições que envolvam aumento da perda de potássio, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática (história de gota ou cálculo por ácido úrico). Hipertensão na gravidez.

reserpina - Depressão conhecida ou história de doença depressiva, doença de Parkinson, epilepsia e terapia eletroconvulsiva. Feocromocitoma, tratamento concomitante ou recente com inibidores da MAO. Úlcera péptica aguda e colite ulcerativa.

Advertências

Se aparecerem sinais de depressão, HIGROTON Reserpina deve ser descontinuado imediatamente, por haver risco de suicídio. A reserpina pode desencadear depressão, particularmente nos pacientes que recebem altas doses, podendo ser grave o suficiente para levar ao suicídio e podendo persistir por vários meses após a retirada do fármaco.

HIGROTON Reserpina deve ser usado com cautela em pacientes com a função hepática comprometida ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hídrico e eletrolítico causadas por diuréticos tiazídicos podem precipitar coma hepático, especialmente em pacientes com cirrose hepática. HIGROTON Reserpina deve ser usado com cautela, também, em pacientes com doença renal. Os tiazídicos podem precipitar azotemia nesses pacientes e os efeitos de administrações repetidas podem ser cumulativos (veja “Contra-indicações”).

Precauções

Como todos os anti-hipertensivos, HIGROTON Reserpina deve ser usado com cautela nos pacientes que sofrem de arteriosclerose coronariana ou cerebral. Em função da possibilidade de comprometimento do fluxo sanguíneo, qualquer diminuição abrupta da pressão sanguínea deve ser evitada.

As precauções a seguir aplicam-se aos componentes individuais e também a HIGROTON Reserpina.

clortalidona

Eletrólitos - O tratamento com diuréticos tiazídicos está associado com distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. A

hipocalemia pode, também, sensibilizar o coração ou aumentar sua resposta aos efeitos tóxicos dos digitálicos.

Como todos os diuréticos tiazídicos, a perda urinária de potássio induzida por clortalidona é dose-dependente e varia entre os pacientes. Com doses de 25 a 50 mg/dia, o decréscimo nas concentrações de potássio sérico é em média de 0,5 mmol/L. Para tratamento crônico, as concentrações de potássio sérico devem ser monitoradas no início da terapia e após 3 a 4 semanas. Além disso, se o balanço de potássio não for alterado por fatores adicionais (por ex., vômito, diarreia, alterações da função renal etc), a verificação deve ser realizada a cada 4 a 6 meses.

Se necessário, a clortalidona pode ser combinada com suplementos orais a base de potássio ou com um diurético poupador de potássio (ex., triantereno). Em casos de tratamento combinado, o potássio sérico deve ser monitorado. Se a hipocalemia é acompanhada de sinais clínicos (ex., fraqueza muscular, paresia e alterações do ECG), a clortalidona deve ser descontinuada.

O tratamento combinado de clortalidona com sais de potássio ou diuréticos poupadores de potássio deve ser evitado nos pacientes que também recebem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA).

Indica-se a monitorização dos eletrólitos séricos principalmente em idosos, aos pacientes com ascite causada por cirrose hepática e aos pacientes com edema em função de síndrome nefrótica. Para a última condição, deve-se usar clortalidona somente nos pacientes com normocalemia, sem nenhum sinal de depleção de volume e sob rigoroso controle.

Efeitos metabólicos

A clortalidona pode elevar os níveis séricos de ácido úrico, mas crises de gota são raramente observados durante o tratamento crônico.

Embora a tolerância à glicose possa ser adversamente afetada durante o tratamento, diabetes mellitus ocorre muito raramente.

Foram relatados aumentos pequenos e parcialmente reversíveis na concentração de colesterol total, triglicérides ou lipoproteína de baixa densidade nos pacientes em

tratamento de longo prazo com tiazida e diuréticos tiazídicos. A relevância clínica desses resultados é um assunto para debate.

A clortalidona não deve ser usada como droga de primeira escolha em tratamento a longo prazo de pacientes com quadros mais pronunciados de diabetes mellitus ou em indivíduos que recebem medicação para hipercolesterolemia (dieta ou combinada).

Outros efeitos

O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA é potencializado por agentes que aumentam a atividade da renina plasmática (diuréticos). Recomenda-se que a dose de diurético seja reduzida ou que o mesmo seja retirado por 2 ou 3 dias e/ou que a terapia com inibidores da ECA inicie-se com baixa dosagem.

reserpina

Uma vez que a reserpina aumenta a motilidade e a secreção gastrintestinais, deve-se ter cautela quando for usada em pacientes com história de úlcera péptica e em pacientes com gastrite erosiva ou cálculo biliar.

Deve-se ter cautela, também, com os pacientes com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente, bradicardia sinusal ou distúrbios de condução cardíaca. A reserpina deve ser descontinuada no mínimo 7 dias antes da administração de terapia eletroconvulsiva (para possíveis interações com fármacos de ação central, veja “Interações medicamentosas”).

A retirada de reserpina antes de uma cirurgia não garante que não ocorrerá instabilidade circulatória. É importante que o anestesista saiba que o paciente está tomando a medicação para poder considerar esse fato na avaliação geral, uma vez que tem ocorrido hipotensão em pacientes que recebem preparações à base de “rauwolfia”. Drogas anticolinérgicas e adrenérgicas (metaraminol, noradrenalina) são usadas para tratamento dos efeitos adversos vagocirculatórios.

Gravidez e lactação

Nenhum estudo de reprodução animal foi conduzido com HIGROTON Reserpina (veja “Dados de segurança pré-clínicos”), que é contra-indicado durante a gestação pelo seguinte motivo: a reserpina e a clortalidona atravessam a barreira hematoplacentária. Quando a reserpina é administrada antes do parto, pode produzir

letargia, obstrução nasal e anorexia no recém-nato. A clortalidona, como outros diuréticos, pode causar hipoperfusão placentária. As tiazidas e os diuréticos tiazídicos entram na circulação fetal e podem causar distúrbios eletrolíticos. Tem sido relatada trombocitopenia neonatal com as tiazidas e com os diuréticos tiazídicos.

Tanto a clortalidona como a reserpina passam para o leite materno. Por motivo de segurança, deve-se evitar o uso em lactantes.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

HIGROTON Reserpina pode prejudicar as reações do paciente, principalmente no início do tratamento. Assim como para outros anti-hipertensivos, os pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados.

Interações medicamentosas

A administração concomitante de HIGROTON Reserpina com outros anti-hipertensivos (ex., guanetidina, metildopa, beta-bloqueadores, vasodilatadores, antagonistas do cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina), potencializa o efeito anti-hipertensivo. Além disso, as seguintes interações podem ocorrer com os componentes individuais:

clortalidona

Uma vez que os diuréticos elevam os níveis séricos de lítio, este deve ser monitorado em pacientes em terapia com lítio e que façam uso simultâneo de clortalidona. Em casos em que o tratamento com lítio induziu poliúria, os diuréticos podem apresentar um efeito antidiurético paradoxal.

Os diuréticos potencializam os efeitos de derivados do curare.

O efeito hipocalêmico da clortalidona pode ser aumentado pelos corticosteróides, pelo ACTH, pelos beta2-agonistas, pela anfotericina e pela carbenoxolona.

Pode ser necessário ajuste de dosagem para insulina e para antidiabéticos orais.

A administração concomitante de certos antiinflamatórios não-hormonais (ex., indometacina) pode diminuir a atividade diurética e anti-hipertensiva dos diuréticos e

têm sido relatados casos isolados de deterioração da função renal em pacientes pré-dispostos.

A hipocalemia e a hipomagnesemia induzidas por tiazídicos podem favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos.

A administração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol, aumentar o risco de efeitos adversos causados por amantadina, aumentar o efeito de hiperglicemia do diazóxido e reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos (ciclofosfamida, metotrexato), potencializando seu efeito mielossupressor.

A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada pelos agentes anticolinérgicos (ex., atropina, biperideno), aparentemente em função de decréscimo na motilidade gastrointestinal e na taxa de esvaziamento estomacal.

A absorção dos diuréticos tiazídicos é prejudicada pela presença de resinas de troca aniônica. Um decréscimo no efeito farmacológico pode ser esperado.

A administração de diuréticos tiazídicos com vitamina D ou sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de complicações do tipo hiperuricemia e gota.

reserpina

Os inibidores da MAO devem ser descontinuados no mínimo 14 dias antes do início do tratamento com reserpina, e o mesmo se aplica se o tratamento com reserpina for seguido de tratamento com inibidores da MAO, uma vez que, sérias interações podem ocorrer (ex., hiperatividade, crises hipertensivas) (veja “Contra-indicações”).

O uso de reserpina em combinação com antiarrítmicos e digitálicos pode levar a bradicardia sinusal.

A reserpina potencializa a ação depressora central do álcool, dos anestésicos gerais, de alguns anti-histamínicos, dos barbituratos e dos antidepressivos tricíclicos. A

reserpina diminuir o efeito da levodopa. O uso simultâneo com antidepressivos tricíclicos pode diminuir o efeito anti-hipertensivo da reserpina.

A reserpina deve ser descontinuada poucos dias antes de cirurgias eletivas, porque pode provocar queda na pressão arterial quando administrada com anestésicos (veja “Precauções” e “Advertências”).

A reserpina pode potencializar o efeito da adrenalina e de outras substâncias simpatomiméticas (deve-se ter cautela, por exemplo com antitussígenos, gotas nasais e colírios) e interfere com testes colorimétricos para 17-cetosteróides e 17- hidróxi-corticosteróides na urina, deixando os valores obtidos muito baixos.

Reações adversas

Os seguintes efeitos adversos, atribuídos especificamente aos componentes individuais, podem ser observados:

Estimativa de frequência: muito raras < 0,01%; raras \geq 0,01% a < 0,1%; incomuns \geq 0,1% a < 1%; comuns \geq 1% a < 10%; muito comuns \geq 10%.

clortalidona

Distúrbios metabólicos e eletrolíticos

Muito comuns: principalmente para altas doses: hipocalcemia, hiperuricemia e aumento dos lipídios sanguíneos.

Comuns: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglicemia.

Raras: hipercalcemia, glicosúria, piora do estado metabólico da diabetes e gota.

Muito rara: alcalose hipoclorêmica.

Pele

Comuns: urticária e outras formas de rash (erupção) cutâneo.

Rara: fotossensibilização

Fígado

Raras: colestase intra-hepática ou icterícia.

Sistema cardiovascular

Comuns: hipotensão postural, que pode ser agravada por álcool, anestésicos ou sedativos.

Raras: arritmias cardíacas

Sistema nervoso central

Comuns: tonturas.

Raras: parestesias e cefaléias.

Trato gastrintestinal

Comuns: Perda do apetite e alterações gastrintestinais menores.

Raras: náuseas leves e vômitos, dor gástrica, constipação e diarreia.

Muito rara: pancreatite.

Sangue

Raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e eosinofilia.

Outros

Comum: impotência.

Raras: distúrbios da visão.

Muito raros: edema pulmonar idiossincrático (distúrbios respiratórios). Nefrite intersticial alérgica e vasculite.

reserpina

Trato gastrintestinal

Comuns: diarreia, boca seca, aumento da secreção ácida gástrica, aumento na secreção de saliva.

Raras: vômito, náusea, aumento do apetite, úlcera péptica.

Muito rara: hemorragia gastrintestinal.

Sistema cardiovascular

Comuns: bradicardia sinusal, edema.

Raras: arritmias cardíacas, sintomas sugestivos de angina do peito, distúrbios posturais, hipotensão e fogachos.

Muito raras: perda de consciência, insuficiência cardíaca, distúrbios cerebrovasculares.

Trato respiratório

Comuns: obstrução nasal, dispnéia.

Muito rara: epistaxe.

Sistema nervoso central

Comuns: vertigens, depressão, nervosismo, pesadelos, cansaço.

Raras: sintomas extrapiramidais (inclusive parkinsonismo), cefaléia, estado de ansiedade, dificuldade de concentração, letargia, confusão.

Muito rara: edema cerebral.

Sistema urogenital

Raros: distúrbios de potência e ejaculação.

Muito raras: disúria, glomerulonefrite.

Sistema endócrino/metabolismo.

Comum: ganho ponderal.

Raras: aumento da secreção de prolactina, galactorréia, ginecomastia.

Muito rara: ingurgitamento das mamas.

Órgãos do sentido

Comuns: visão borrada, hiperemia conjuntival, lacrimejamento.

Muito rara: audição prejudicada.

Outros sistemas orgânicos

Raras: eczema, prurido, redução da libido.

Muito raras: púrpura, anemia, trombocitopenia.

Posologia

A dose de HIGROTON Reserpina deve ser adaptada individualmente. O tratamento deve iniciar-se com 1/2 comprimido ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 1 comprimido ao dia, após 2 ou 3 semanas, o que é usualmente suficiente. HIGROTON Reserpina deve ser tomado com o auxílio de líquido, às refeições, preferencialmente pela manhã.

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

A dose padrão de HIGROTON Reserpina está recomendada para pacientes com função renal normal. Em pacientes idosos, e/ou com insuficiência renal de leve a moderada (veja "Farmacocinética"), a dosagem e/ou o intervalo entre as administrações devem ser ajustados cuidadosamente, de acordo com as necessidades terapêuticas e a tolerabilidade. A tiazida e os diuréticos tiazídicos, inclusive a clortalidona, perdem seu efeito diurético quando o *clearance* (depuração) de creatinina é < 30 mL/min.

Crianças

Este medicamento não deve ser administrado a crianças.

Superdose

Sinais e sintomas - Na intoxicação causada por uma superdose de HIGROTON Reserpina, os seguintes sinais e sintomas podem ocorrer: cefaléia, tontura, sonolência, diminuição da consciência, coma, distúrbios extrapiramidais, convulsões, parestesia e miose prolongada. Podem ocorrer náusea, vômito e diarreia. Também observa-se hipotensão e arritmias cardíacas (particularmente bradicardia sinusal). Podem também ocorrer depressão respiratória, distúrbios eletrolíticos, fraqueza muscular e espasmos (especialmente nos músculos da panturrilha) e oligúria.

Tratamento - Indução de vômito ou lavagem gástrica e administração de carvão ativado, se o paciente estiver consciente. Na ocorrência de hipotensão postural, o paciente deve estar em posição apropriada, deve-se administrar um expansor

plasmático e fornecer repositores eletrolíticos; se necessário, fazer uso cauteloso de substâncias vasoativas. Administrar atropina, se houver bradicardia grave e um agente anticolinérgico, se ocorrer diarreia. Para combater crises epiléticas ou convulsões, administrar anticonvulsivantes, como por exemplo, diazepam em infusão i.v. lenta. Na ocorrência de depressão respiratória grave, faça respiração artificial. Os pacientes devem permanecer sob observação cuidadosa por 72 horas, porque a reserpina exerce um efeito prolongado.

Pacientes idosos

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

Nos pacientes idosos, a eliminação da clortalidona é mais lenta do que em indivíduos adultos jovens embora a absorção seja a mesma (veja "Posologia"). A disfunção renal não altera a farmacocinética da clortalidona, pois a afinidade do fármaco pela anidrase carbônica dos eritrócitos é, muito provavelmente, o fator limitante na eliminação do fármaco do sangue ou do plasma. Não é necessário nenhum ajuste de dose para a clortalidona nos pacientes com insuficiência renal. A reserpina é excretada mais lentamente em pacientes com insuficiência renal, mas isso é compensado por um aumento na excreção fecal. A dose de HIGROTON Reserpina ou o intervalo entre as doses devem, portanto, ser ajustados de acordo com as necessidades terapêuticas e a tolerabilidade, para evitar efeitos cumulativos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0052

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

BPI 18.09.96

