

Modelo de Bula para o Paciente - AstraZeneca

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TENORETIC[®]

atenolol + clortalidona

50/12,5 mg e 100/25 mg

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Comprimidos de 50/12,5 mg ou de 100/25 mg. Via oral. Embalagens com 28 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

atenolol 50 mg ou 100 mg

clortalidona 12,5 mg ou 25 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, amido de milho, carbonato de magnésio pesado e gelatina.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TENORETIC contém 2 ingredientes ativos, que reduzem a pressão arterial quando usados continuamente: o atenolol produz efeitos no seu coração e circulação e a clortalidona aumenta a quantidade de urina produzida pelos rins.

O efeito de **TENORETIC** é mantido por no mínimo 24 horas após dose oral única diária.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

TENORETIC está indicado para o controle da pressão alta.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve utilizar **TENORETIC** nas seguintes situações:

- Alergia ao atenolol, à clortalidona ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Batimentos lentos do coração (bradicardia).
- Comprometimento importante da função do coração em bombear sangue aos tecidos (choque cardiogênico).
- Pressão arterial baixa ou muito baixa (hipotensão).
- Alteração metabólica onde o pH do sangue é baixo (acidose metabólica).
- Problemas graves de circulação arterial periférica (nas extremidades).
- Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau (tipo de arritmia que causa bloqueio de impulsos elétricos para o coração).
- Síndrome do nodo sinusal (doença no local de origem dos impulsos elétricos do coração).

- Portadores de feocromocitoma (tumor benigno da glândula adrenal ou supra-renal) não tratado.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Durante a gravidez ou amamentação.

Advertências

TENORETIC deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes com insuficiência cardíaca controlada (compensada).
- Em pacientes que sofrem de um tipo particular de dor no peito (angina), chamada de angina de Prinzmetal.
- Em pacientes com problemas na circulação arterial periférica (nas extremidades).
- Em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau (tipo de arritmia que causa bloqueio de impulsos elétricos para o coração).
- Em pacientes portadores de diabetes, pois o **TENORETIC** pode modificar a taquicardia (frequência cardíaca) da hipoglicemia (baixos níveis de glicose no sangue), pode mascarar os sinais de tireotoxicose (problemas na tireóide) e diminuir a tolerância à glicose (relacionada à clortalidona).
- Em pacientes que sofrem de doença do coração isquêmica (exemplos: angina e infarto), **TENORETIC** não deve ser descontinuado abruptamente.
- **TENORETIC** pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos.
- Em pacientes com problemas pulmonares, como asma ou falta de ar.
- Em pacientes idosos, que estejam recebendo digitálicos, em dieta especial (com baixo teor de potássio) ou que apresentem problemas gastrintestinais, pois **TENORETIC** pode ocasionar hipocalcemia (redução dos níveis de potássio no sangue).

Precauções

Não se espera que **TENORETIC** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, alguns pacientes podem, ocasionalmente, apresentar tontura ou cansaço.

Interações medicamentosas

TENORETIC deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: verapamil, diltiazem, diidropirinas (como nifedipino), glicosídeos digitálicos, clonidina, disopiramida, amiodarona, agentes simpatomiméticos (como adrenalina), inibidores da prostaglandina sintetase (como ibuprofeno ou indometacina), lítio e anestésicos. O resultado do tratamento poderá ser alterado se **TENORETIC** for tomado ao mesmo tempo que estes medicamentos.

Podem ocorrer alterações nos resultados de exames laboratoriais referentes aos níveis de transaminases (avaliação da função do fígado) e, muito raramente, alteração nos exames imunológicos (anticorpos antinucleares – ANA).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso de TENORETIC em crianças.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

TENORETIC é apresentado da seguinte maneira:

- **TENORETIC 50 mg**: comprimidos redondos, de cor branca ou quase branca.
- **TENORETIC 100 mg**: comprimidos redondos, sulcados, de cor branca ou quase branca.

Características organolépticas

Ver aspecto físico.

Dosagem

A dose recomendada de **TENORETIC 50 mg** ou de **TENORETIC 100 mg** é de 1 comprimido ao dia, por via oral, de preferência no mesmo horário todos os dias.

A maioria dos pacientes com pressão alta apresentará uma resposta satisfatória com a dose diária de 1 comprimido de **TENORETIC 100 mg** por via oral. Há pouca ou nenhuma queda adicional na pressão arterial com o aumento de dose.

Pacientes idosos e pacientes com alterações nos rins, devem seguir orientação médica adequada.

TENORETIC deve ser utilizado continuamente, a interrupção do tratamento deve ser feita gradualmente, conforme orientação do seu médico.

Caso você esqueça de tomar uma dose de **TENORETIC**, deve tomá-lo assim que lembrar, mas não tome 2 doses ao mesmo tempo.

Como usar

TENORETIC 50 mg deve ser ingerido inteiro e com água.

TENORETIC 100 mg deve ser ingerido com água e pode ser partido ao meio.

TENORETIC deve ser administrado por via oral, com água e de preferência no mesmo horário todos os dias.

Você não deve utilizar **TENORETIC** se estiver em jejum por tempo prolongado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- **Comum:** batimentos lentos do coração, mãos e pés frios, alterações gastrointestinais (incluindo náusea relacionada à clortalidona) e cansaço. Relacionadas à clortalidona: hiperuricemia (aumento da concentração do ácido úrico no sangue), hiponatremia, hipocalcemia (redução dos níveis de sódio e potássio no sangue respectivamente) e comprometimento da tolerância à glicose
- **Incomum:** distúrbios do sono, elevação de enzimas que avaliam a função do fígado no sangue (transaminases).
- **Raro:** púrpura (tipo de doença no sangue), diminuição das células de coagulação no sangue (trombocitopenia) e leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos do sangue) (relacionadas à clortalidona), alterações de humor, pesadelos, confusão, psicoses, alucinações, tontura, dor de cabeça, parestesia (sensação de queimação/dormência na pele), olhos secos, distúrbios na visão, piora da insuficiência cardíaca, início de alteração do ritmo dos batimentos do coração (precipitação de bloqueio cardíaco), em pacientes suscetíveis ao fenômeno de Raynaud: queda da pressão por mudança de posição (que pode estar associada a desmaio) e aumento da claudicação intermitente, se esta já estiver presente, chiado no peito (broncoespasmo) em pacientes com asma brônquica ou história de queixas/complicações asmáticas, boca seca, alterações da função do fígado (incluindo colestase intra-hepática e inflamação do pâncreas (pancreatite) – relacionadas à clortalidona), queda de cabelo, reações na pele semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, erupções na pele, impotência sexual.
- **Muito raro:** aumento de um tipo de fator imunológico no sangue (anticorpos antinucleares – ANA).

A descontinuação de **TENORETIC** deve ser considerada se, de acordo com critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo adversamente afetado por qualquer uma das reações descritas acima.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Tratamento: em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve contatar imediatamente o médico.

Sintomas: batimento lento do coração (bradicardia), pressão baixa, insuficiência cardíaca aguda e chiado no peito (broncoespasmo).

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TENORETIC deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

TENORETIC combina a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um betabloqueador (atenolol) e um diurético (clortalidona).

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo (isto é, age preferencialmente sobre os receptores adrenérgicos beta-1 do coração). A seletividade diminui com o aumento da dose.

O atenolol não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Assim como outros betabloqueadores, o atenolol possui

efeitos inotrópicos negativos (portanto, é contra-indicado em insuficiência cardíaca descompensada).

Como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o mecanismo de ação do atenolol no tratamento da hipertensão não está completamente elucidado.

É improvável que quaisquer propriedades adicionais do S(-) atenolol, em comparação com a mistura racêmica, originem efeitos terapêuticos diferentes.

A clortalidona, um diurético tiazídico, aumenta a excreção de sódio e cloreto. A natriurese é acompanhada por certa perda de potássio. O mecanismo pelo qual a clortalidona reduz a pressão arterial não é totalmente conhecido, mas pode estar relacionado à excreção e redistribuição de sódio corporal.

O atenolol é efetivo e bem tolerado na maioria das populações étnicas. Pacientes negros respondem melhor à combinação de atenolol e clortalidona do que à monoterapia com atenolol.

A combinação de atenolol com diuréticos tiazídicos demonstrou ser compatível e geralmente mais eficaz do que cada uma das substâncias usadas isoladamente.

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção do atenolol após administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40-50%) com picos de concentração plasmática ocorrendo de 2 a 4 horas após a administração da dose. Os níveis sanguíneos do atenolol são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo do atenolol e mais de 90% da quantidade absorvida alcança a circulação sistêmica na forma inalterada. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 6 horas, mas pode se elevar na presença de insuficiência renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido à sua baixa solubilidade lipídica e sua concentração no tecido cerebral é baixa. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

A absorção da clortalidona após dose oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 60%) com picos de concentração plasmática ocorrendo aproximadamente 12 horas após a dose. Os níveis sanguíneos da clortalidona são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas e os rins são a principal via de eliminação. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é alta (aproximadamente 75%).

A co-administração de clortalidona e atenolol possui pequeno efeito na farmacocinética de ambos.

TENORETIC é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

O atenolol e a clortalidona são substâncias as quais adquiriu-se extensa experiência clínica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TENORETIC é indicado para o tratamento de hipertensão onde a monoterapia com betabloqueador ou diuréticos, usados isoladamente prova ser inadequada.

Monoterapia tanto com betabloqueador ou com diurético efetivamente controla a pressão arterial em 60-70% em pacientes hipertensos leves a moderados (Buhler FR *et al.* (1973) Am J Cardiol, 32, 511-22; Gillam PMS e Pritchard BNC (1976) Postgrad Med J, 52, (Suppl 4), 70-5; Finnerty FA (1979) Brit J Clin Pharmacol, 1 Suppl 2, 185-187S). Níveis ótimos de efeitos, em termos de redução da pressão arterial com o mínimo de distúrbio metabólico, são encontrados em doses de 100 mg de atenolol e 25 mg de clortalidona (Healy JJ *et al.* (1970) Brit Med J, I, 716-719; Wilkinson PR *et al.* (1975) Lancet, I, 759-762; Zacharias FJ (1978) Mod Med, 23 (5),

8; Materson BJ *et al.* (1978) Clin Pharmacol Ther, 24 (2), 192-8).

Alguns pacientes hipertensos podem estar controlados em um nível sub-ótimo com um dos agentes usados de maneira isolada. Tanto o atenolol quanto a clortalidona exibem curvas dose-resposta relativamente horizontais, aumentando a dosagem de um ou outro combinadamente não deve resultar em um efeito antihipertensivo maior, mas deve aumentar a incidência de efeitos colaterais (Cranston WI *et al.* (1963) Lancet, II, 966-70; Myers MG (1976) Clin Pharmacol & Ther, 19 (5), Part 1, 502-7; Jeffers TA *et al.* (1977) Brit J Clin Pharmacol, 4, 523-7; Tweeddale MG (1977) Clin Pharmacol & Therap, 22 (5), Part 1, 519-27).

A co-administração de atenolol (100 mg) e clortalidona (25 mg) resulta em uma redução significativamente maior na pressão arterial média na posição supina comparado com o que ocorre em resposta a ambos os agentes dados isoladamente. Isso tem sido demonstrado em estudos randomizados, duplo-cego do tipo crossover (Sheriff MHR *et al.* (1978) Acta Therap, 4, 51-62; Bateman DN *et al.* (1979) Brit J Clin Pharmacol, 7, 357-63) assim como em estudos multicêntricos, duplo-cego, do tipo crossover (Asbury MJ *et al.* (1980) Practitioner, 224, (1350), 1306-9) em pacientes não tratados previamente e tratados subjetivamente.

Em adição a um maior grau de redução da pressão arterial, a taxa de resposta é melhorada pela co-administração de atenolol e clortalidona. O controle da pressão arterial (pressão arterial diastólica < 95 mmHg) tem sido demonstrada em 18 de 21 pacientes com a terapia de combinação livre, quando comparado com 15 de 21 com atenolol e 6 de 21 com clortalidona, administradas isoladamente. O grau de resposta satisfatório foi mantido com a combinação fixa (**TENORETIC**) por 4 meses (Sheriff MHR *et al.* (1978) Acta Therap, 4, 51-62). Um outro estudo duplo-cego randomizado mostrou resposta ao **TENORETIC** em 19 de 23 pacientes (Nissinen A e Tuomilehto J (1980) Pharmatherapeutica, 2 (7), 462-8). Um estudo piloto de duração de 8 semanas mostrou que a terapia com **TENORETIC** produziu uma resposta antihipertensiva em 16 de 19 pacientes (Gotzen R e Hiemstra S (1981) J Int Med Res, 9, 292-4).

Um estudo multicêntrico demonstrou controle da pressão arterial em 76% dos 261 pacientes hipertensos previamente não tratados, que receberam combinação livre de atenolol (100 mg) com clortalidona (25 mg). Pacientes que haviam recebido tratamento antihipertensivo prévio também responderam às combinações livres ou fixas dos agentes, 66% dos 134 pacientes foram controlados (Asbury MJ *et al.* (1980) Practitioner, 224, (1350), 1306-9).

Em um estudo adicional, onde a maioria dos pacientes recebeu cada fármaco nas apresentações existentes em **TENORETIC** (mas onde alguns pacientes receberam mais de 300 mg de atenolol e 75 mg de clortalidona) 80% de 15 pacientes apresentaram uma resposta satisfatória (Azzolini A *et al.* (1981) Curr Ther Res, 30 (512), 691-7). Em um estudo em pacientes hipertensos graves previamente tratados (De Divitiis O *et al.* (1981) Curr Therap Res, 29 (2), 235-48), 12 de 16 pacientes com pressão arterial pré-tratamento de 198/127 mmHg não atingiram controle satisfatório com **TENORETIC**, embora houvesse redução da pressão em 23/14 mmHg comparado com o placebo.

O início do efeito anti-hipertensivo da combinação não foi extensivamente estudado nos resultados dos ensaios clínicos publicados. No entanto a redução da pressão arterial na posição supina duas semanas após o início da terapia foi equivalente às reduções máximas alcançadas após períodos mais longos de tratamento (Sheriff MHR *et al.* (1978) Acta Therap, 4, 51-62; Nissinen A e Tuomilehto J (1980) Pharmatherapeutica, 2 (7), 462-8).

3. INDICAÇÕES

Controle da hipertensão.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

TENORETIC não deve ser usado em pacientes nas seguintes situações:

- Conhecida hipersensibilidade ao atenolol, à clortalidona ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Bradicardia;
- Choque cardiogênico;
- Hipotensão;
- Acidose metabólica;
- Distúrbios graves da circulação arterial periférica;
- Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau;
- Síndrome do nodo-sinusal;
- Feocromocitoma não tratado;
- Insuficiência cardíaca descompensada.

TENORETIC não deve ser administrado durante a gravidez ou a lactação.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar

TENORETIC 50 mg deve ser administrado inteiro.

TENORETIC 100 mg é um comprimido sulcado e pode ser dividido.

TENORETIC deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

O paciente não deve utilizar **TENORETIC** se estiver em jejum por tempo prolongado.

Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

6. POSOLOGIA

Adultos

A dose recomendada de **TENORETIC 50 mg** ou de **TENORETIC 100 mg** é de 1 comprimido ao dia, de preferência no mesmo horário todos os dias.

A maioria dos pacientes com hipertensão apresentará uma resposta satisfatória com a dose diária de 1 comprimido de **TENORETIC 100 mg**. Há pouca ou nenhuma queda adicional na pressão arterial com o aumento de dose mas, quando necessário, pode-se adicionar outro medicamento anti-hipertensivo, como um vasodilatador.

Crianças: não há experiência pediátrica com **TENORETIC** e, por esta razão, não é recomendado para uso em crianças.

Idosos: pacientes idosos geralmente respondem a doses menores.

Pacientes idosos com hipertensão, que não respondem ao tratamento de baixas doses com único agente ou em casos em que as doses de ambos podem ser consideradas inapropriadas, devem apresentar uma resposta satisfatória com 1 comprimido ao dia de **TENORETIC 50 mg**. Nos casos em que o controle da hipertensão não é alcançado, a adição de uma pequena dose de um terceiro agente, por exemplo, um vasodilatador, pode ser adequada.

Insuficiência Renal: é necessária cautela na administração em pacientes com insuficiência renal grave, podendo ser necessária uma redução na dose diária ou na

frequência de administração das doses.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **TENORETIC**, deve tomá-la assim que lembrar, mas o paciente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo.

7. ADVERTÊNCIAS

As seguintes precauções e advertências devem ser consideradas devido ao betabloqueador atenolol:

Embora contra-indicado em insuficiência cardíaca descompensada, **TENORETIC** pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca tenham sido controlados. Deve-se tomar cuidado em pacientes cuja reserva cardíaca esteja diminuída.

TENORETIC pode aumentar o número e a duração dos ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por receptores alfa sem oposição. O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo; consequentemente, o uso do **TENORETIC** pode ser considerado, embora deve-se ter o máximo de cautela.

Embora contra-indicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica, **TENORETIC** também pode agravar distúrbios menos graves da circulação arterial periférica.

TENORETIC deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.

TENORETIC pode modificar a taquicardia da hipoglicemia e pode mascarar os sinais de tireotoxicose.

Como resultado da ação farmacológica dos betabloqueadores, **TENORETIC** reduzirá a frequência cardíaca. Nos raros casos em que um paciente tratado desenvolver sintomas que possam ser atribuíveis a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

TENORETIC não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica.

TENORETIC pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Estes pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas.

TENORETIC pode, ocasionalmente, causar um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos. O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo; consequentemente, o uso de **TENORETIC** pode ser considerado, embora se deve ter o máximo de cautela. Se ocorrer aumento da resistência das vias aéreas, **TENORETIC** deve ser descontinuado e, se necessário, deve ser administrada terapia broncodilatadora (por exemplo: salbutamol).

As seguintes precauções e advertências devem ser consideradas devido à clortalidona:

Pode ocorrer hipocalcemia. Avaliação dos níveis de potássio é apropriada, especialmente em pacientes idosos, que estejam recebendo digitálicos para insuficiência cardíaca, pacientes em dieta especial (com baixo teor de potássio) ou que apresentem distúrbios gastrointestinais. A hipocalcemia pode levar a arritmias em pacientes que estejam recebendo digitálicos.

Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

A clortalidona pode diminuir a tolerância à glicose. É necessário tomar cuidado ao se administrar **TENORETIC** a pacientes com conhecida predisposição a *diabetes mellitus*.

A clortalidona pode causar hiperuricemia. **TENORETIC** está geralmente associado a pequenos aumentos no ácido úrico sérico. Nos casos de elevação prolongada, o uso concomitante de agente uricosúrico reverterá a hiperuricemia.

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, ver item Posologia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que o uso de **TENORETIC** resulte em qualquer comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que, ocasionalmente, pode ocorrer tontura ou fadiga.

Uso durante a gravidez e lactação

TENORETIC não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na gravidez: D.

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

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento desses efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sino-atrial ou atrioventricular. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas substâncias devem ser administradas intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas.

A terapia concomitante com diidropiridinas, por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer falência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente.

A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.

A depleção de potássio pode ser perigosa em pacientes que estejam em tratamento com digitálicos.

Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estas substâncias forem co-administradas, o betabloqueador deve ser descontinuado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário substituir o tratamento de clonidina por betabloqueador, a introdução de betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção da administração da clonidina.

Antiarrítmicos Classe I (por exemplo, disopiramida) e amiodarona podem potencializar o efeito no tempo de condução atrial e induzir efeito inotrópico negativo.

O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar os efeitos dos betabloqueadores.

O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: ibuprofeno, indometacina) pode diminuir os efeitos hipotensores dos betabloqueadores.

As preparações contendo lítio, geralmente não devem ser administradas com diuréticos, uma vez que podem reduzir a sua depuração renal.

Deve-se ter cautela ao administrar agentes anestésicos com **TENORETIC**. O anestesista deve ser informado e a escolha do anestésico deve recair sobre um agente com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com substâncias anestésicas pode resultar em atenuação da taquicardia de reflexo e aumento do risco de hipotensão. Agentes anestésicos que causam depressão

miocárdica devem ser evitados.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

TENORETIC é bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas dos seus componentes.

Os eventos adversos descritos a seguir, listados por sistema corpóreo, foram relatados com **TENORETIC**, com as seguintes definições de frequência: muito comum ($\geq 10\%$), comum (1-9,9%), incomum (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e muito raro ($< 0,01\%$).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raro: púrpura, trombocitopenia e leucopenia (relacionada à clortalidona).

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: distúrbios do sono do tipo observado com outros betabloqueadores.

Raro: alterações de humor, pesadelos, confusão, psicoses e alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso

Raro: tontura, cefaléia, parestesia.

Distúrbios oculares

Raro: olhos secos, distúrbios visuais.

Distúrbios cardíacos

Comum: bradicardia.

Raro: piora da insuficiência cardíaca, precipitação de bloqueio cardíaco.

Distúrbios vasculares

Comum: extremidades frias.

Raro: hipotensão postural, que pode estar associada à síncope, aumento da claudicação intermitente, se esta já estiver presente, em pacientes suscetíveis ao fenômeno de Raynaud.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Raro: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas/complicações asmáticas.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: distúrbios gastrointestinais (incluindo náusea relacionada à clortalidona).

Raro: boca seca.

Distúrbios hepatobiliares

Raro: toxicidade hepática, incluindo colestase intra-hepática, pancreatite (relacionada à clortalidona).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Raro: alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, exacerbação da psoríase, exantema.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Raro: impotência.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga.

Avaliações laboratoriais

Comum: relacionadas à clortalidona: hiperuricemia, hiponatremia, hipocalemia, comprometimento da tolerância à glicose.

Incomun: elevações dos níveis das transaminases.

Muito raro: foi observado um aumento dos anticorpos antinucleares (ANA), entretanto, a relevância clínica deste evento não está elucidada.

A descontinuação de **TENORETIC** deve ser considerada se, de acordo com critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo adversamente afetado por qualquer uma das reações descritas acima.

11. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.

O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, uso de lavagem gástrica, carvão ativado e laxante para prevenir a absorção de qualquer substância ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque. Hemodiálise ou hemoperfusão também podem ser consideradas.

Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou com marcapasso cardíaco. Se necessário, em seguida pode-se administrar uma dose em *bolus* de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta obtida. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar um estimulante beta-adrenérgico, como a dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min) por infusão intravenosa. A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também poderia ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. Dependendo da quantidade da superdose ingerida, é provável que as doses indicadas sejam inadequadas para reverter os efeitos cardíacos dos betabloqueadores. Portanto, se necessário, a dose de dobutamina deve ser aumentada para alcançar a resposta desejada de acordo com as condições clínicas do paciente.

Há possibilidade de ocorrência de hipotensão após o uso de agonistas beta-adrenérgicos, mas pode-se reduzi-la pelo uso da dobutamina que é um agente mais seletivo.

O broncoespasmo pode geralmente ser revertido pelo uso de broncodilatadores.

A diurese excessiva deve ser controlada através da manutenção de equilíbrio hidroeletrólítico normal.

12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

IV) DIZERES LEGAIS

TENORETIC 50/12,5 mg c/ 28 comprimidos: ANVISA/MS – 1.1618.0027.007-3

TENORETIC 100/25 mg c/ 28 comprimidos: ANVISA/MS – 1.1618.0027.004-9

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

TEN001

Logo do SAC: 0800-0145578