

TENADREN[®]
cloridrato de propranolol + hidroclorotiazida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

40 mg + 25 mg
80 mg + 25 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TENADREN®

cloridrato de propranolol + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 40 mg + 25 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades.

Comprimido de 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades.

*Embalagem fracionável

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 40 mg + 25 mg contém:

cloridrato de propranolol.....	40 mg
hidroclorotiazida.....	25 mg
excipiente* q.s.p.....	1 com

*ácido esteárico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício.

Cada comprimido de 80 mg + 25 mg contém:

cloridrato de propranolol.....	80 mg
hidroclorotiazida.....	25 mg
excipiente* q.s.p.....	1 com

*ácido esteárico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TENADREN® está indicado no tratamento da hipertensão, sempre que as doses necessárias dos componentes isolados tenham sido determinadas previamente.

TENADREN® não está indicado para tratamento inicial ou de emergência da hipertensão. Hipertensão requer individualização do tratamento de acordo com a resposta clínica de cada paciente. Caso a associação presente em TENADREN® represente as doses determinadas, o produto pode ser utilizado para maior conveniência do paciente. O tratamento na hipertensão não é estático, devendo, por este motivo, a condição de cada paciente ser reavaliada constantemente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Inicialmente, as doses recomendadas de diuréticos tiazídicos eram da ordem de 200 mg/dia. Com o passar dos anos estas doses foram sendo diminuídas para 6,25 mg a 25 mg por dia, em virtude dos estudos clínicos realizados, os quais mostraram os efeitos deletérios de diuréticos tiazídicos em doses elevadas.

Em pacientes hipertensivos com boa função renal, a maioria dos efeitos anti-hipertensivos serão obtidos com baixas doses de diuréticos tiazídicos, portanto, com menos efeitos colaterais.¹

Quando associamos os tiazídicos aos betabloqueadores potencializamos os seus efeitos anti-hipertensivos, pois diminuimos o aumento do volume plasmático. Contudo as doses dos tiazídicos para esta associação devem ser baixas (6.25-25 mg/dia), para prevenirmos os efeitos adversos fatais ocasionados com doses altas da hidroclorotiazida.²

Referências bibliográficas

1.Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em <http://www.thomsonhc.com>. Acesso em 16/12/2009.

2.Grell, Gerald A. C; Forrester, Terrence E; Alleyne, George A. O. Comparison of the effectiveness of a beta blocker (Atenolol) and a diuretic (Chlorthalidone) in black hypertensive patients. South Med J;77(12): 1524-9, Dec. 1984.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TENADREN® é uma associação de dois agentes anti-hipertensivos: cloridrato de propranolol, um agente bloqueador beta-adrenérgico, e hidroclorotiazida, uma tiazida diurética anti-hipertensiva.

O cloridrato de propranolol é quimicamente designado cloridrato de (±)1-isopropilamino-3-(1-naftilox) propan-2-ol.

A hidroclorotiazida é quimicamente designada de 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida.

O cloridrato de propranolol é um agente bloqueador de receptores beta-adrenérgicos, não seletivo, não possuindo qualquer outra atividade sobre o sistema nervoso autônomo. Compete especificamente com agentes estimulantes dos receptores beta-adrenérgicos, pelos sítios receptores disponíveis. Quando o acesso aos sítios receptores beta-adrenérgicos é bloqueado pelo propranolol, as respostas cronotrópica, inotrópica e vasodilatadora do estímulo beta-adrenérgico são proporcionalmente diminuídas.

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo de propranolol não está totalmente elucidado. Entre os fatores que podem estar envolvidos, contribuindo para a ação anti-hipertensiva, estão a diminuição do débito cardíaco, inibição da secreção de renina pelos rins e a diminuição do tônus simpático proveniente dos centros vasomotores do cérebro.

Embora a resistência periférica total possa aumentar inicialmente, ela reajusta-se ao nível anterior ao tratamento ou abaixo dele com o uso crônico de propranolol. Os efeitos sobre o volume plasmático são menores e mais variáveis. O propranolol tem demonstrado causar um pequeno aumento na concentração sérica de potássio, quando usado no tratamento de pacientes hipertensos.

Não há correlação simples entre o nível plasmático ou dose, e o efeito terapêutico; e a variação dose-resposta demonstrada clinicamente é ampla. A principal razão para isto, é que o tônus simpático varia consideravelmente entre os indivíduos. Uma vez que não há teste seguro para estimar o tônus simpático ou determinar se o bloqueio beta-adrenérgico total foi alcançado, a dose exata requer rastreamento.

O objetivo principal do tratamento com betabloqueadores é diminuir a estimulação simpática adversa, a um grau que não prejudique o suporte simpático necessário.

A hidroclorotiazida é uma benzotiadiazina (tiazida) diurética intimamente relacionada à clorotiazida. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas não é conhecido. As tiazidas não afetam a pressão arterial normal.

As tiazidas afetam o mecanismo tubular renal de reabsorção de eletrólitos. Na dosagem terapêutica máxima, todas as tiazidas são aproximadamente iguais em sua potência diurética.

As tiazidas aumentam a excreção de sódio e cloreto aproximadamente em quantidades equivalentes. A natriurese causa perda secundária de potássio e bicarbonato.

O propranolol é quase que completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Em seguida, vai ao fígado onde fixa-se aos sítios de ligação não específicos. Ocorrem grandes diferenças individuais na saturação hepática, devido às diferenças de fluxo hepático. Após administração oral, a droga não atinge a circulação geral até que os sítios de ligação hepática estejam saturados. Após a saturação, as ligações hepáticas não mais afetam a passagem de propranolol para a corrente sanguínea. A quantidade de propranolol que atinge a circulação após uma dose oral também depende da quantidade da droga metabolizada durante a primeira passagem pelo fígado.

O propranolol atinge nível plasmático em 30 minutos após administração oral, e o pico de concentração plasmática ocorre entre 60 a 90 minutos. O propranolol é largamente distribuído nos tecidos do organismo, incluindo fígado, coração, rins e pulmões. A droga atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e a placenta. O propranolol, em mais de 90%, está ligado às proteínas plasmáticas. Tanto o propranolol livre quanto o propranolol ligado às proteínas são metabolizados.

A eliminação da droga parece seguir cinética de primeira ordem. A meia-vida biológica é de aproximadamente 4 horas. O propranolol é quase que completamente metabolizado no fígado, e pelo menos oito metabólitos foram diferenciados na urina. Somente 1 a 4% de uma dose oral da droga aparece nas fezes de forma inalterada ou como metabólito. O propranolol não é significativamente dialisável.

O início da ação diurética da tiazida ocorre em 2 horas e o seu efeito máximo em cerca de 4 horas. Sua ação persiste por aproximadamente 6 a 12 horas. Aparentemente a hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo excretada de forma inalterada na urina. A excreção é completa depois de 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TENADREN® é contraindicado em pacientes com:

- Choque cardiogênico;
- Bradicardia sinusal;
- Bloqueio atrioventricular maior que primeiro grau (o bloqueio beta-adrenérgico pode impedir a facilitação da condução induzida pela atividade simpática);
- Asma brônquica;
- Insuficiência cardíaca congestiva (vide “Advertências e Precauções”), a menos que a insuficiência seja subsequente a uma taquiarritmia tratável com propranolol;
- Anúria;
- Hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou a outras drogas derivadas da sulfonamida.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico: A eficácia e segurança de TENADREN® em crianças não foram estabelecidas.

Uso durante a gravidez: Estudos em animais demonstraram que o propranolol pode ser embriotóxico em doses 10 vezes maiores que a dose máxima recomendada em humanos. As tiazidas atravessam a barreira placentária e podem ser detectadas no cordão umbilical. Uma vez que não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, TENADREN® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados para a paciente superem os riscos potenciais para o feto, segundo critério médico. Estes riscos incluem icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia, e possivelmente outras reações adversas, as quais têm ocorrido em adultos.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Uso durante a lactação: As tiazidas e o propranolol são excretados no leite materno. Caso o uso de TENADREN® seja considerado essencial, a paciente deve interromper a amamentação.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se usar propranolol com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

O bloqueio de receptores beta-adrenérgicos pode causar redução da pressão intra-ocular. Os pacientes devem ser avisados que propranolol pode interferir em teste de triagem de glaucoma. A interrupção da droga pode reconduzir ao aumento da pressão intra-ocular.

A estimulação simpática pode ser um componente vital, auxiliando a função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, e sua inibição pelo bloqueio beta-adrenérgico pode precipitar uma insuficiência cardíaca mais intensa. Embora os bloqueadores beta-adrenérgicos devam ser evitados na insuficiência cardíaca congestiva, se necessário, podem ser usados com um acompanhamento cuidadoso em pacientes com história de insuficiência cardíaca bem compensada, e estejam recebendo digitálicos e diuréticos. Os bloqueadores beta-adrenérgicos não anulam a ação inotrópica dos digitálicos na musculatura cardíaca.

O uso contínuo de bloqueadores beta-adrenérgicos em pacientes sem antecedentes de insuficiência cardíaca pode, em alguns casos, conduzir à própria insuficiência cardíaca. Portanto, ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca, o paciente deve ser digitalizado e/ou tratado com diuréticos e a resposta rigorosamente observada, ou o uso de propranolol deve ser interrompido (gradualmente, se possível).

Há relatos de exacerbação de angina e, em alguns casos, infarto do miocárdio, após a descontinuidade abrupta do tratamento com propranolol. Portanto, quando a descontinuidade de propranolol é desejada, a dosagem deve ser gradualmente reduzida durante, pelo menos, algumas semanas e o paciente deve ser alertado contra a interrupção ou o término do tratamento, sem a recomendação do médico. Caso o tratamento com propranolol seja interrompido e ocorrer a exacerbação da angina, aconselha-se a reiniciar o tratamento com propranolol e tomar outras medidas apropriadas para o controle de angina pectoris instável. Uma vez que a doença

arterial coronariana pode ser de difícil reconhecimento em pacientes ateroscleróticos que estejam recebendo propranolol para outras indicações, aconselha-se seguir as recomendações acima.

De modo geral, pacientes com doenças broncoespásticas não alérgicas (bronquite crônica, enfisema) não devem receber bloqueadores beta-adrenérgicos. O propranolol, se necessário, deve ser administrado com cautela, uma vez que pode bloquear a broncodilatação produzida pela ação de catecolaminas endógenas e exógenas sobre receptores beta.

A necessidade de interrupção do tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Deve-se salientar, entretanto, que a diminuição da resposta cardíaca aos reflexos estimulantes adrenérgicos pode aumentar os riscos da anestesia geral e dos procedimentos cirúrgicos.

O propranolol, como outros bloqueadores beta-adrenérgicos, é um inibidor competitivo de agonistas de receptores beta-adrenérgicos e seus efeitos podem ser revertidos pela administração de alguns agentes, como dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, alguns pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. A dificuldade em iniciar e manter o batimento cardíaco também tem sido relatada com bloqueadores beta-adrenérgicos.

O agente betabloqueador, quando necessário, deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, mas outras manifestações tais como vertigem e transpiração podem não ser significativamente afetadas. Após a hipoglicemia induzida pela insulina, propranolol pode retardar a recuperação dos níveis normais de glicose sanguínea.

O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo. Portanto, a interrupção abrupta de propranolol pode ser seguida de uma exacerbação dos sintomas de hipertireoidismo, incluindo distúrbios da tireoide. O propranolol pode alterar testes de função da tireoide, aumentando T4 e T3 reverso, e diminuindo T3.

Observou-se em diversos casos de síndrome de Wolff-Parkinson-White que, após o uso de propranolol, a taquicardia foi substituída por uma bradicardia intensa, necessitando de marcapasso de demanda. Em um caso, este fato ocorreu após uma dose inicial de 5 mg de propranolol.

A hidroclorotiazida deve ser utilizada com cautela em pacientes com doença renal grave, uma vez que as tiazidas podem provocar azotemia. Pacientes com função renal prejudicada podem apresentar efeitos cumulativos da droga.

As tiazidas também devem ser utilizadas com cautela em pacientes com função hepática prejudicada ou com doença progressiva do fígado, já que a menor alteração de fluidos e do equilíbrio eletrolítico pode provocar coma hepático.

As tiazidas podem causar adição ou potencializar a ação de outras drogas anti-hipertensivas. A potenciação ocorre com drogas bloqueadoras adrenérgicas ganglionares ou periféricas.

Reações de sensibilidade podem ocorrer em pacientes com história de alergia ou asma brônquica. A possibilidade de exacerbação ou ativação de lupus eritematoso sistêmico tem sido relatada.

A determinação periódica de eletrólitos séricos para determinar possível desequilíbrio eletrolítico deve ser realizada a intervalos adequados.

Todos os pacientes recebendo tratamento tiazídico devem ser observados em relação a sinais clínicos de distúrbios de fluidos ou eletrólitos como: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipopotassemia. As determinações eletrolíticas séricas e na urina são particularmente importantes quando o paciente está vomitando excessivamente, recebendo soluções parenterais ou glicosídeos digitálicos.

Os sinais que devem ser observados, independentemente da sua causa são: secura da boca; sede; fraqueza; letargia; sonolência; inquietação; dores musculares ou câibras; fadiga muscular; hipotensão; oligúria; taquicardia; distúrbios gastrintestinais tais como náusea e vômito.

Pode ocorrer hipopotassemia, especialmente com diurese acelerada, quando há presença de cirrose intensa, ou durante o uso concomitante de corticosteroides ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). A interferência de administração oral de eletrólito contribuirá também para hipopotassemia. A hipopotassemia pode sensibilizar ou exacerbar a resposta cardíaca aos efeitos tóxicos dos digitálicos (excitabilidade ventricular aumentada). A hipopotassemia pode ser evitada ou tratada pela suplementação de potássio através de alimentação com alto teor de potássio.

Deficiência em cloretos, caso ocorra, é geralmente leve e normalmente não requer tratamento específico, exceto sob circunstâncias extraordinárias, como em doenças hepática ou renal. Pode ocorrer hiponatremia por diluição em pacientes edematosos durante as estações quentes. O tratamento adequado é a restrição de água, exceto em raros casos, quando a hiponatremia coloca em risco a vida do paciente. Nestes casos, deve-se recomendar a reposição de sal.

Pode ocorrer hiperuricemia ou gota em certos pacientes recebendo terapia tiazídica.

Os efeitos anti-hipertensivos do medicamento podem estar aumentados nos pacientes pós-simpatectomizados. As tiazidas podem diminuir a sensibilidade arterial à norepinefrina. Esta diminuição não é suficiente para excluir a eficácia do agente pressor para uso terapêutico.

A quantidade de insulina necessária para pacientes diabéticos pode aumentar, diminuir ou permanecer inalterada. Diabetes mellitus, o qual tem permanecido latente, pode manifestar-se durante a administração de tiazida.

Caso a insuficiência renal progressiva torne-se evidente, deve-se considerar a descontinuidade da terapia diurética.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: estudos de longo tempo em animais têm sido conduzidos para avaliar efeitos tóxicos e potencial carcinogênico de propranolol. Em estudos de 18 meses, em ratos e camundongos, empregando-se doses de até

150 mg/kg/dia, não houve evidência de toxicidade significativa induzida pelo propranolol. Não foram relatados efeitos tumorigênicos devido à droga para quaisquer doses utilizadas. Estudos reprodutivos em animais não mostraram qualquer prejuízo na fertilidade que fosse atribuível ao propranolol. Não foram realizados estudos prolongados em animais, para avaliar os potenciais carcinogênico e mutagênico de hidroclorotiazida. Os efeitos de propranolol e hidroclorotiazida na fertilidade humana são desconhecidos.

Câncer de pele não-melanoma: foi observado um risco aumentado de câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) com o aumento da dose cumulativa de hidroclorotiazida. Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para a doença. Pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados sobre o risco de câncer de pele não-melanoma e aconselhados a verificar regularmente a sua pele quanto a novas lesões e a notificar imediatamente quaisquer lesões cutâneas suspeitas. Medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e aos raios UV podem ser aconselhadas aos pacientes no intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas, incluindo exame histológico de biópsias. O uso de hidroclorotiazida pode ser revisto em pacientes com histórico de câncer de pele não-

melanoma.

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

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes recebendo drogas depletoras de catecolaminas, tais como reserpina, devem ser rigorosamente observados caso recebam propranolol. A ação adicional bloqueadora de catecolamina pode provocar uma redução excessiva da atividade nervosa simpática final, a qual pode resultar em hipotensão, bradicardia acentuada, vertigem, crises de síncope, ou hipotensão ortostática.

Deve-se ter cautela quando da administração de drogas bloqueadoras de canais de cálcio em pacientes que estejam recebendo betabloqueadores, especialmente verapamil intravenoso, pois ambas as drogas podem deprimir a contratilidade miocárdica ou a condução atrioventricular.

O gel de hidróxido de alumínio reduz consideravelmente a absorção intestinal de propranolol. O álcool etílico reduz a velocidade de absorção de propranolol.

A fenitoína, fenobarbital e rifampicina aceleram o clearance de propranolol.

A clorpromazina quando usada concomitantemente com propranolol resulta em aumento do nível plasmático de ambas as drogas. A antipirina e a lidocaína têm o clearance reduzido quando usadas concomitantemente com propranolol.

A administração concomitante de tiroxina e propranolol pode resultar em concentração de T3 menor do que a esperada.

A cimetidina diminui o metabolismo hepático de propranolol, retardando sua eliminação e aumentando os níveis sanguíneos da droga.

O clearance de teofilina é reduzido quando usada concomitantemente com propranolol.

As drogas tiazídicas podem causar bloqueio neuromuscular prolongado em pacientes recebendo agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes como cloreto de tubocumarina ou trietiliodeto de galamina.

Interações com exames laboratoriais

O propranolol pode alterar alguns testes clínicos laboratoriais, provocando níveis elevados de uréia sanguínea em pacientes com severa doença cardíaca, elevação de transaminase sérica, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica. As tiazidas podem diminuir as quantidades de iodeto ligado às proteínas plasmáticas sem que haja sinais de distúrbios da tireoide.

A excreção de cálcio é diminuída pelas tiazidas. Alterações patológicas na glândula paratireoide com hipercalcemia e hipofosfatemia têm sido observadas em alguns pacientes recebendo terapia tiazídica prolongada. As complicações comuns do hiperparatireoidismo, tais como litíase renal, reabsorção óssea e ulceração péptica, não têm sido observadas. As tiazidas devem ser descontinuadas antes da realização de testes da função paratireoide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido de 40 mg + 25 mg: cor branco, circular, plano, gravado em uma das faces e liso na outra.

Comprimido de 80 mg + 25 mg: cor branco, circular, plano, gravado em uma das faces e vincado na outra.

O comprimido de **TENADREN®** não possui sabor ou odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser determinada por rastreamento individual. A dose inicial usual de propranolol é de 40 mg, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada gradualmente até que se atinja o controle adequado da pressão arterial. A

dose de propranolol usualmente eficaz é geralmente conseguida com 160 mg a 480 mg por dia.

A dose diária de hidroclorotiazida pode variar de 50 mg a 100 mg, conforme critério médico.

Pode-se utilizar 1 a 2 comprimidos de **TENADREN®**, duas vezes ao dia, para administrar até 320 mg de cloridrato de propranolol e 100 mg de hidroclorotiazida.

Quando doses de cloridrato de propranolol superiores a 320 mg são necessárias, a associação dos componentes em **TENADREN®** não é adequada, pois seu uso conduziria a uma dose excessiva do componente tiazídico.

Quando necessário, pode-se adicionar outro agente anti-hipertensivo gradualmente, começando com 50% da dose usual recomendada, para evitar queda excessiva da pressão arterial.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

São descritas a seguir reações adversas pós-comercialização de **TENADREN®**, que não possuem frequência conhecida:

Cardiovasculares: bradicardia; insuficiência cardíaca congestiva; intensificação do bloqueio atrioventricular; hipotensão; hipotensão ortostática (pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos ou narcóticos); parestesia das mãos; insuficiência arterial, geralmente do tipo Raynaud.

Sistema Nervoso Central: depressão mental manifestada por insônia, lassidão, fraqueza, fadiga, depressão mental reversível progredindo para catatonia; distúrbios visuais; alucinações; sonhos vívidos; uma síndrome aguda reversível caracterizada por desorientação de tempo e espaço, perda temporária da memória, labilidade emocional, leves distúrbios sensoriais, e desempenho psicomotor prejudicado; tontura; vertigem; parestesias; cefaleia; xantopsia. Doses diárias totais de propranolol acima de 160 mg (quando administradas em doses divididas maiores que 80 mg cada) podem ser associadas a aumento da incidência de fadiga, letargia, e sonhos vívidos.

Gastrintestinais: náusea; vômito; dor epigástrica; cólica abdominal; diarreia; constipação; trombose arterial mesentérica; colite isquêmica; anorexia; irritação gástrica; icterícia colestática intra-hepática; pancreatite; sialadenite.

Alérgicas: faringite; agranulocitose; febre associada a dor e inflamação da garganta; laringoespasma; dificuldade respiratória incluindo pneumonite; púrpura; fotossensibilidade; rash cutâneo; urticária; angéite (vasculite, vasculite cutânea); reações anafiláticas.

Respiratórias: broncoespasmo.

Hematológicas: agranulocitose; púrpura não trombocitopênica; púrpura trombocitopênica; leucopenia; anemia aplástica.

Autoimunes: em casos extremamente raros, lupus eritematoso sistêmico (LES) tem sido relatado.

Outras: alopecia; reações semelhantes às do lupus eritematoso sistêmico; erupções psoriasiformes; hiperglicemia; glicosúria; hiperuricemia; espasmo muscular; fraqueza; agitação; olhos secos; impotência masculina; doença de Peyronie; visão obscura transitória tem sido raramente relatada.

Informações adicionais sobre os componentes individualmente:

As reações adversas abaixo reportadas com os componentes individualmente, também podem ter efeitos indesejáveis com **TENADREN®**, mesmo que não tenham sido observadas nos estudos clínicos ou durante o período pós-comercialização.

propranolol

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Geral:** fadiga e/ou lassitude (frequentemente transitória).
- **Cardiovascular:** bradicardia, extremidades frias, fenômeno de Raynaud.
- **Sistema Nervoso Central:** distúrbios do sono e pesadelos.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Gastrointestinal:** distúrbios gastrointestinais, assim como náuseas, vômito e diarreias.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Geral:** vertigem
- **Sangue:** trombocitopenia
- **Cardiovascular:** piora da insuficiência cardíaca, precipitação do bloqueio cardíaco, hipotensão postural que pode estar associada com síncope e exacerbação de claudicação intermitente.
- **Sistema Nervoso Central:** alucinações, psicoses, alterações de humor, confusão.
- **Pele:** púrpura, alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, agravamento da psoríase, exantema.
- **Neurológico:** parestesia.
- **Olhos:** olhos secos, distúrbios visuais.

- **Respiratório:** pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas asmáticas (algumas vezes com resultado fatal).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Sistema endócrino:** foi relatada hipoglicemia em neonatos, lactentes, crianças, pacientes idosos, pacientes submetidos a hemodiálise, pacientes em terapia antidiabética concomitante, pacientes em jejum prolongado e pacientes com doença hepática crônica.

- **Investigações:** aumento dos anticorpos antinucleares (ANA), entretanto, a relevância clínica deste evento não está clara.

- **Sistema Nervoso Central:** síndrome do tipo miastenia grave ou exacerbação da miastenia grave.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada se, a critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo afetado por qualquer uma das reações acima. A interrupção do tratamento com um betabloqueador deve ser gradual. Na rara possibilidade de intolerância, manifestada como bradicardia e hipotensão, o fármaco deve ser suspenso e, se necessário, deve-se instituir tratamento para superdosagem.

hidroclorotiazida

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Principalmente em altas doses, aumento dos lipídeos no sangue.

- **Distúrbios vasculares:** Hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos.

- **Distúrbios gastrintestinais:** Náusea e vômitos leves.

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:** Urticária e outras formas de rash.

- **Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas:** Disfunção erétil.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Hipomagnesemia, hiperuricemia e apetite diminuído.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e piora do estado metabólico diabético.

- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** Trombocitopenia, algumas vezes com púrpura.

- **Distúrbios psiquiátricos:** Distúrbios do sono.

- **Distúrbios do sistema nervoso:** Dor de cabeça, tonturas, depressão e parestesia.

- **Distúrbios oculares:** Comprometimento visual, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

- **Distúrbios cardíacos:** Arritmias

- **Distúrbios gastrointestinais:** Desconforto abdominal, constipação e diarreia.

- **Distúrbios hepatobiliares:** Colestase ou icterícia

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:** reação de fotossensibilidade.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** Leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea e anemia hemolítica.

- **Distúrbios do sistema imunológico:** Vasculite necrosante, reações de hipersensibilidade - desconforto respiratório, incluindo pneumonite e edema pulmonar.

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Alcalose hipoclorêmica

- **Distúrbios gastrointestinais:** pancreatite.

- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** Necrólise epidérmica tóxica, reações parecidas com lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo.

Frequência desconhecida:

- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** anemia aplástica.

- **Distúrbios oculares:** glaucoma de ângulo fechado.

- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** eritema multiforme.

- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** Espasmo muscular.

- **Distúrbios renais e urinários:** Falência renal aguda, distúrbios renais.

- **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** Desconhecida: Pirexia, astenia.

- **Câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas).**

Sempre que as reações adversas são moderadas ou intensas, a dose de tiazida deve ser reduzida, ou o tratamento interrompido.

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

10. SUPERDOSE

O componente cloridrato de propranolol pode causar bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotensão ou broncoespasmo. O componente hidroclorotiazida pode causar diurese. Pode surgir letargia de graus variados na ausência de alterações significativas de eletrólitos séricos ou desidratação, podendo progredir para coma dentro de poucas horas, com depressão mínima da função respiratória e cardiovascular. O mecanismo de depressão do sistema nervoso central com superdosagem de tiazida é desconhecido. Pode ocorrer irritação e hipermotilidade gastrointestinal; tem sido relatada elevação temporária do nitrogênio ureico do sangue, e podem ocorrer alterações de eletrólitos séricos, especialmente em pacientes com função renal prejudicada.

As seguintes medidas devem ser empregadas:

- **Geral:** caso a ingestão tenha sido recente, esvaziar o conteúdo gástrico, tomando cuidado para prevenir a aspiração pulmonar;
- **Bradicardia:** deve-se administrar atropina (0,25 mg a 1,0 mg). Caso não haja resposta ao bloqueio vagal, administrar isoproterenol cautelosamente.
- **Insuficiência cardíaca:** digitálicos e diuréticos;
- **Hipotensão:** vasopressores como norepinefrina ou epinefrina (evidências indicam a epinefrina como droga de escolha);
- **Broncoespasmo:** deve-se administrar isoproterenol e aminofilina;
- **Gastrointestinais:** embora usualmente de curta duração, estes efeitos podem requerer tratamento sintomático;
- **Anormalidades no nitrogênio uréico do sangue ou eletrólitos séricos:** monitorizar os níveis de eletrólito sérico e função renal; instituir medidas de suporte, como requerida individualmente, para manter a hidratação, o equilíbrio eletrolítico, a respiração e função renal e cardiovascular;
- **Inconsciência ou coma:** deve-se realizar tratamento geral de suporte.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0019

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/11/2025.

SAC: 0800 019 19 14



bula-prof-005983-SIG-v2

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/11/2013	0993754/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2013	0993754/13-4	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2013	Não houve alteraçãoono texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável
26/08/2015	0761220/15-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2015	0571108/15-8	10250-MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE	27/07/2015	DIZERES LEGAIS 9. QUAIS OS MALESQUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕESADVERSAS	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável

04/04/2016	1454875/16-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável
14/12/2018	1179225/18-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	Ofício nº 1113200181/2018, GERÊNCIA DE FARMACOVIGILÂNCIA /ANVISA	Inclusão em bula de novas informações de segurança para medicamentos que contém o princípio ativo hidroclorotiazida	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS. 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável

14/12/2018	1179438/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	Ofício nº1113200181/2018, GERÊNCIA DE FARMACOVIGILÂNCIA/ANVISA	Inclusão em bula de novas informações de segurança para medicamentos que contém o princípio ativo hidroclorotiazida	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS. 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável
05/05/2022	2679584/22-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 40 mg + 25 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. Comprimido de 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável
29/04/2025	0576462/25-0	10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2025	0457615/25-2	11000 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor	03/04/2025	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável

-	-	10450- SIMILAR - Notificação deAlteração de Texto deBula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	TENADREN® 40 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. TENADREN® 80 mg + 25 mg: embalagem contendo 30, 100* ou 120* comprimidos. * Embalagem Fracionável
---	---	--	-----	-----	-----	-----	---	---	---