

TENADREN®
cloridrato de propranolol + hidroclorotiazida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

40 mg + 12,5 mg

80 mg + 12,5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TENADREN®

cloridrato de propranolol + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 40 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades.

Comprimido de 80 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades.

*Embalagem fracionável

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 40 mg + 12,5 mg contém:

cloridrato de propranolol40 mg

hidroclorotiazida12,5 mg

excipiente* q.s.p.1 com

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

Cada comprimido de 80 mg + 12,5 mg contém:

cloridrato de propranolol80 mg

hidroclorotiazida12,5 mg

excipiente* q.s.p.1 com

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA

A fim de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade em hipertensos de grau leve a moderado, foi realizado um estudo clínico comparando-se a associação propranolol/hidroclorotiazida com o uso das monodrogas isoladamente. Após uma fase de titulação de dose por 12 semanas, 158 pacientes continuaram a ser avaliados por mais 10 semanas. A dose máxima da associação propranolol/hidroclorotiazida foi de 320/50 mg ao dia. A conclusão do estudo foi que a associação foi mais eficaz na redução da pressão arterial (chegando à redução de 19 mmHg na pressão diastólica), com boa tolerabilidade e sem efeitos adversos significativos nos três grupos.⁽¹⁾

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, uma das estratégias para aumento de adesão e atingimento das metas terapêutica é o uso da associação de anti-hipertensivos em um mesmo comprimido (Grau de Recomendação I/Nível de Evidência A).⁽²⁾

Referências bibliográficas

1. Stevens JD, Mullane JF. Propranolol-hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. Clin Ther. 1982;4(6):497-509. PMID: 7046937.

2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021; 116(3): 516-658.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Propriedades farmacodinâmicas

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.

Propriedades farmacocinéticas

O propranolol é completamente absorvido após administração oral, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 1 e 2 horas após a administração em pacientes em jejum. O fígado remove até 90% de uma dose oral, com uma meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas. O propranolol é ampla e rapidamente distribuído pelo corpo, sendo que concentrações mais altas ocorrem nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. O propranolol apresenta um alto índice de ligação às proteínas plasmáticas (80-95%).

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. O efeito diurético começa dentro de cerca de 2 horas, o efeito máximo é alcançado após cerca de 4 horas e dura cerca de 6 - 12 horas. É excretada inalterada na urina. A meia-vida é de 6 a 15 horas. Os níveis plasmáticos persistem por pelo menos 24 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é rapidamente excretada pelos rins. Pelo menos 61% de uma dose oral é excretada inalterada na urina em 24 horas. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TENADREN® é contraindicado em pacientes com:

- Choque cardiogênico;
- Hipotensão;
- Bradicardia sinusal (diminuição dos batimentos cardíacos);
- 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 (não estiver urinando ou com diminuição do volume urinário);
- Acidose metabólica;
- Após jejum prolongado;
- Angina de Prinzmetal;
- Hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou a qualquer um de seus componentes da formulação, ou a outras drogas derivadas da sulfonamida;
- Comprometimento grave da função renal (depuração da creatinina abaixo de 30 mL/min);
- Com distúrbio hepático grave;
- Icterícia em crianças (cor amarelada da pele e olhos);
- Com distúrbio grave do equilíbrio de eletrólitos;
- Distúrbios graves da circulação arterial periférica (alterações na circulação sanguínea).

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

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 intraocular. 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 intraocular.

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 em 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.

Câncer de pele e labial não-melanoma: observou-se um risco aumentado de câncer de pele e de lábio 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 e de lábio 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 por profissional de saúde.

O uso de hidroclorotiazida pode ser revisto em pacientes com histórico de câncer de pele e de lábio não-melanoma.

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.

Distúrbios oculares:

Derrame coroidal, glaucoma secundário agudo de ângulo fechado e miopia aguda

A hidroclorotiazida é uma sulfonamida. A sulfonamida ou derivados de sulfonamida são medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática, que podem resultar em derrame coroidal com defeito de campo visual, glaucoma secundário agudo de ângulo fechado e miopia aguda. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e, geralmente, ocorrem dentro de horas ou semanas após o início do uso do medicamento. Se não for tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar a administração do medicamento o mais rápido possível. Podem ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou penicilina.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento e ao aumentar a dose.

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 medicamentos bloqueadores 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 tubocurarina ou trietiodeto de galamina.

Interações com exames laboratoriais:

O propranolol pode alterar alguns testes clínicos laboratoriais, provocando níveis elevados de ureia 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 24 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 + 12,5 mg: cor branca, plano, gravado em uma das faces e liso na outra.

Comprimido de 80 mg + 12,5 mg: cor branca, plano, gravado em uma das faces e vincado na outra.

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 25 mg a 100 mg, conforme critério médico.

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.

Pode-se utilizar 1 a 2 comprimidos de **TENADREN[®]**, duas vezes ao dia, conforme prescrição médica.

TENADREN[®] 40 mg + 12,5 mg: 8 comprimidos ao dia (que corresponde a 320 mg de propranolol e 100 mg de hidroclorotiazida).

Dose máxima de **TENADREN[®]** 80 mg + 12,5 mg: 6 comprimidos ao dia (que corresponde a 480 mg de propranolol e 75 mg de hidroclorotiazida).

Quando doses de cloridrato de propranolol ou hidroclorotiazida superiores às especificadas acima forem 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

As seguintes reações adversas podem ser atribuídas ao uso de **TENADREN[®]**:

- **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; angeíte (vasculite, vasculite cutânea); reações anafiláticas.
- **Respiratórias:** broncoespasmo.
- **Hematológicas:** agranulocitose; púrpura não trombocitopênica; púrpura trombocitopênica; leucopenia; anemia aplástica.
- **Autoimunes:** em casos extremamente raros, lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido relatado.
- **Outras:** alopecia; reações semelhantes às do lúpus 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 ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

- Geral: fadiga e/ou lassitude (frequentemente transitória).
- Cardiovascular: bradicardia, extremidades frias, fenômeno de Raynaud.
- Sistema Nervoso Central: distúrbios do sono e pesadelos.
- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: dermatite de fraldas.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$):

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

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$):

- 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 ($\leq 1/10.000$):

- 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.
- Laboratoriais: 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.

Frequência desconhecida:

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: dermatite psoriasiforme.

hidroclorotiazida

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

- Distúrbios do metabolismo e nutrição: Principalmente em altas doses, aumento dos lipídios 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 ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$):

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

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$):

- 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 ($\leq 1/10.000$):

- 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: derrame coroidal, glaucoma secundário agudo de ângulo fechado e/ou miopia aguda.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Eritema multiforme, câncer de pele e de lábio não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas).*

*Câncer labial e de pele não melanoma: baseado em dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês, foi observada associação dose-dependente cumulativa entre hidroclorotiazida e câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas).

- 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: Pirexia, astenia.

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 Anvisa.

10. SUPERDOSE

O componente cloridrato de propranolol pode causar bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotensão ou broncoespasmo.

O uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque. Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou um marcapasso cardíaco. Se necessário, a isto pode se seguir a administração de 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. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar, por infusão intravenosa, um estimulante beta-adrenérgico, tal como dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min). A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também pode ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. É provável que estas doses sejam inadequadas para a reversão dos efeitos cardíacos do bloqueio beta se tiver ocorrido a ingestão de uma superdose elevada. A dose de dobutamina deve então ser aumentada, se necessário, para atingir a resposta desejada de acordo com a condição clínica do paciente.

As seguintes medidas devem ser empregadas:

- **Geral:** monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, o uso de lavagem gástrica, carvão ativado e um laxante para prevenir a absorção de qualquer fármaco ainda presente no trato gastrointestinal
- **Bradicardia:** e insuficiência cardíaca: bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou um marcapasso cardíaco. Se necessário, a isto pode se seguir a administração de 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. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar, por infusão intravenosa, um estimulante beta-adrenérgico, tal como dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min). A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também pode ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. É provável que estas doses sejam inadequadas para a reversão dos efeitos cardíacos do bloqueio beta se tiver ocorrido a ingestão de uma superdose elevada. A dose de dobutamina deve então ser aumentada, se necessário, para atingir a resposta desejada de acordo com a condição clínica do paciente.
- **Hipotensão:** vasopressores como norepinefrina ou epinefrina (evidências indicam a epinefrina como droga de escolha);

- **Broncoespasmo:** pode normalmente ser revertido por broncodilatadores, tais como o salbutamol. Doses maiores podem ser requeridas e devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica
- **Gastrintestinais:** embora usualmente de curta duração, estes efeitos podem requerer tratamento sintomático;
- **Anormalidades no nitrogênio ureico 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: 1.3569.0231

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

SAC: 0800-019 19 14



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/11/2025.

bula-prof-044173-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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/11/2013	0993024/13-8	10458- MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	Comprimido de 40mg + 12,5mg e 80mg+12,5mg. Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.
03/06/2016	1867722/16-3	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2016	1642664/16-9	10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE	30/05/2016	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 40mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.

17/01/2017	0086834/17-5	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2010	334960/10-8	10246 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE	09/01/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 80mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.
16/03/2017	0427588/17-8	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/01/2017	0133189/17-2	10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE	13/03/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 80mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.
09/03/2019	0210021/19-5	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	Ofício nº 1113200181/2 018, 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	Comprimido de 80mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.

09/04/2021	1362530/21-6	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 80mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.
17/08/2021	3229526/21-0	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS. 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimido de 80mg + 12,5mg Embalagens contendo 4, 30, 100 e 120* comprimidos. *Embalagem Fracionável.

16/09/2024	1268843/24-5	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DA EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE DIZERES LEGAIS</p> <p>APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VPS/VP	<p>Comprimido de 40 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades. Comprimido de 80 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável</p>
------------	--------------	--	-----	-----	-----	-----	---	--------	---

							<p>5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p>		
06/08/2025	1011219/25-5	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9.REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>	VPS VP	<p>Comprimido de 40 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades.</p> <p>Comprimido de 80 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades.</p> <p>*Embalagem fracionável</p>

-	-	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – 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? III-DIZERES LEGAIS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III-DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 4, 30, 100* ou 120* unidades.
---	---	--	-----	-----	-----	-----	--	---------------	---