

**Viskaldix<sup>®</sup>**

**(pindolol)**

Novartis Biociências SA

Comprimidos

10 mg + 5 mg

**VISKALDIX®**

pindolol  
clopamida

**APRESENTAÇÕES**

Viskaldix® 10 mg + 5 mg – embalagens com 20 comprimidos.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Viskaldix® contém 10 mg de pindolol e 5 mg de clopamida.  
Excipientes: amido, estearato de magnésio e lactose.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hipertensão arterial.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Viskaldix® é uma droga estabelecida. Não há estudos clínicos relevantes recentes disponíveis.  
Os estudos clínicos mostraram que Viskaldix® é uma associação eficaz e bem tolerada. Ambos os componentes contribuem para este efeito, sendo que a combinação é mais eficaz do que qualquer um dos dois componentes administrados isoladamente.

**Referências Bibliográficas**

1. 1999 WHO-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. **Journal of Hypertension**, v.17, p.151-83, 1999.
2. Aufbereitungsmonographie Pindolol: Bundesanzeiger, Bundesrepublik Deutschland, 31 de maio de 1990.  
Aufbereitungsmonographie Clopamide: Bundesanzeiger, Bundesrepublik Deutschland, 21 de julho de 1986. (dados em arquivo)
3. Mustertext Pindolol BfArM, 20 de abril de 1998. (dados em arquivo)
4. FANCHAMPS, A. Therapeutic trials of pindolol in hypertension: Comparison and combination with other drugs. **American Heart Journal**, v.104, n.2, p.388-406, 1982.
5. GONASUM, L. M. Antihypertensive effects of pindolol. **American Heart Journal**, v.104, n.2, p.374-87, 1982.
6. WERNING, C. Quantitative Aussagen zum additiven Effekt eines Beta-Rezeptorenblockers und eines Saluretikums in der Hochdrucktherapie. **Med. Welt**, v.29, p.1570, 1978.
7. NYBERG, G. New design for clinical trial of antihypertensive drugs applied to pindolol, clopamide, and combinations thereof. **The Lancet**, v.13, p.355-8, 1982.
8. DUDÁS, M. Viskaldix therapy in essential hypertension: A 10 year study. **Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental**, v.55, p.690-8, 1994.
9. RUBIO-PAÉZ, D. Antihypertensive effect of combined pindolol and Copamide at fixed doses in essential hypertension. **Arch. Venez. Farmacol. Therapeut.**, v.3, n.1, p.50-6, 1984.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Grupo farmacoterapêutico e código ATC**

Grupo farmacoterapêutico: combinação de betabloqueadores e diuréticos do tipo tiazídicos.

Código ATC: C07CA03

### **Mecanismo de ação/Farmacodinâmica**

Viskaldix<sup>®</sup> é uma combinação de um betabloqueador, o pindolol, e de um diurético tiazídico, a clopamida. Ambos os componentes diminuem a pressão arterial, porém através de mecanismos de ação diferentes. O pindolol é um potente antagonista de receptores beta (betabloqueador). Bloqueia ambos os receptores beta-1 e beta-2 por mais de 24 horas após a sua administração. Apresenta uma atividade estabilizadora de membrana insignificante. Como um betabloqueador, o pindolol protege o coração da estimulação dos receptores beta pelas catecolaminas, tanto durante o exercício físico como no estresse mental, e também reduz os impulsos simpatomiméticos do coração em repouso. No entanto, sua atividade simpatomimética intrínseca (ASI) mantém o coração com um estímulo basal semelhante ao produzido pela atividade simpatomimética normal em repouso. Desta forma a frequência cardíaca, a contratilidade em repouso e a condução intracárdica não são desnecessariamente deprimidas. Como consequência, o risco de bradicardia é pequeno e o débito cardíaco normal não será reduzido.

O pindolol é um betabloqueador com atividade vasodilatadora de relevância clínica, a qual é resultado da ASI nos receptores beta-2 nos vasos sanguíneos. A resistência vascular elevada da hipertensão estabelecida é diminuída pelo pindolol, sendo que a perfusão tecidual e dos órgãos não fica comprometida podendo até ser melhorada.

Contrariamente, as alterações potencialmente adversas no perfil de lipoproteínas do sangue observadas durante o tratamento com outros betabloqueadores e diuréticos tiazídicos (uma diminuição na razão HDL/LDL), a proporção de lipoproteínas de alta densidade (HDL) para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) não é alterada durante o tratamento a longo prazo com Viskaldix<sup>®</sup> devido à acentuada ASI do pindolol. A ação da ASI do pindolol sobre o músculo liso brônquico reduz o risco de broncoespasmo em indivíduos não asmáticos com doença pulmonar obstrutiva.

A clopamida é um salidiurético do tipo tiazídico que pertence ao grupo dos derivados da sulfonamida. Potencializa a eliminação de sódio e cloro pela inibição da sua reabsorção tubular renal com consequente aumento da excreção da água. O efeito diurético é proporcional à dose manifestando-se 1 a 2 horas após a administração, sendo que o efeito máximo é obtido após 3 a 6 horas. A duração média de ação é de 12 a 18 horas dependendo da dose.

Como com outros diuréticos, o mecanismo da ação da clopamida na diminuição da pressão arterial, não é conhecido, mas pode estar relacionado com uma redução no volume sanguíneo ou com um efeito sobre a musculatura lisa arteriolar com consequente redução da resistência periférica.

Na dosagem presente no Viskaldix<sup>®</sup>, a clopamida ajuda a reduzir a pressão arterial sem causar uma diurese excessiva. Foi demonstrado que a sua administração associada ao pindolol evita uma excreção excessiva de potássio e magnésio.

As baixas doses terapêuticas de ambas as substâncias refletem sua alta potência e biodisponibilidade. Esta última, resultante de uma absorção quase que completa e um efeito de primeira passagem hepática insignificante, reduz as variações individuais de níveis plasmáticos levando a efeitos terapêuticos constantes em uma determinada dose.

O efeito hipotensor da associação é frequentemente observado dentro de poucos dias, mas o efeito máximo costuma ser atingido ao redor da segunda a terceira semana de tratamento.

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

##### **Pindolol**

Após administração oral, pindolol é rapidamente e quase completamente absorvido ( $\geq 95\%$ ) pelo trato gastrointestinal com efeito de primeira passagem insignificante ( $< 13\%$ ). A biodisponibilidade absoluta média após a administração oral é em torno de 87-92%. Os níveis plasmáticos de 10 a 30 ng/mL estão associados com a sua eficácia terapêutica. Após a administração de uma dose única de 5 mg de pindolol, a concentração plasmática máxima média ( $C_{max}$ ) de pindolol foi  $33,1 \pm 5,2$  ng/mL ( $T_{max}$  1-2 horas).

##### **Clopamida**

Após administração oral, clopamida é rapidamente e quase completamente absorvida ( $\geq 90\%$ ) pelo trato gastrointestinal com efeito de primeira passagem insignificante. A biodisponibilidade absoluta média após a administração oral é por volta de 85%. Após administração de uma dose única de 5 mg de clopamida, a concentração plasmática máxima média ( $C_{max}$ ) de clopamida foi  $63 \pm 9$  ng/mL ( $T_{max}$  1-2 horas).

#### **Distribuição**

**Pindolol**

Pindolol é extensa e rapidamente distribuído por todo corpo com um volume médio de distribuição de 2-3 L/kg. Aproximadamente 40% da droga é ligada às proteínas plasmáticas. A eliminação cinética tem sido descrita, de maneira geral, como função de decaimento monoexponencial usando um compartimento farmacocinético. O pindolol atravessa a barreira placentária e passa para o leite em pequenas quantidades. A distribuição transplacentária de pindolol não é estereoseletiva.

A gravidez pode alterar a disposição farmacocinética de pindolol, levando a um aumento no volume de distribuição e *clearance* total.

**Clopamida**

A clopamida é rapidamente distribuída pelo corpo com um volume de distribuição médio de 1,5 L/kg. Aproximadamente 46% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo****Pindolol**

Aproximadamente 60 a 70% de pindolol é metabolizado no fígado, formando metabólitos inativos, o hidroxilato, que é excretado por vias renal e hepática como glicuronídeo e sulfato etéreo.

**Clopamida**

A clopamida é metabolizada através da hidroxilação. A soma de todos os metabólitos hidroxilados e dos dois conjugados dos derivados hidroxilados é por volta de 29%.

**Eliminação****Pindolol**

A meia-vida de eliminação de pindolol é de 3 a 4 horas e tem um *clearance* sistêmico entre 400 e 500 mL/min. Após a administração oral, 30 a 40% da droga é excretada inalterada na urina. Os metabólitos polares inativos são excretados com meia-vida de eliminação de 8 horas. A fração eliminada na bile é aproximadamente 6 a 8%.

**Clopamida**

A meia-vida de eliminação da clopamida é por volta de 6 horas e tem um *clearance* sistêmico em torno de 165 mL/min. Aproximadamente 33% da dose oral é excretada inalterada na urina. A excreção da droga ocorre principalmente por via renal.

**Proporcionalidade da dose**

Foi observado um aumento da dose proporcional à exposição entre os intervalos de doses de 5 e 20 mg para ambos os componentes.

**Efeito do gênero**

Não há evidências significativas que sugiram uma possível diferença na eliminação de pindolol ou clopamida entre as populações macho e fêmea, recomendações gênero-específicas de dosagem de Viskaldix<sup>®</sup> podem não ser necessárias.

**Efeito dos alimentos**

Não foram observadas diferenças significativas na absorção de pindolol com ou sem alimentos. Entretanto, devido à possibilidade de irritação gástrica associada à clopamida, é recomendado que o medicamento seja administrado após a ingestão dos alimentos (veja “Posologia e administração”).

**Populações especiais****Geriátricos**

A população idosa pode mostrar concentrações plasmáticas mais altas de pindolol e clopamida como resultado combinado de uma diminuição no metabolismo das drogas em pacientes idosos, uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático e da eliminação renal (veja “Advertências e Precauções” e “Posologia e administração”).

#### **Insuficiência renal**

Pacientes com insuficiência renal (leve a moderada) podem geralmente ser tratados com doses normais. Entretanto, Viskaldix<sup>®</sup> não é recomendado a pacientes com insuficiência renal grave (veja “Contraindicações”). Há um aumento na meia-vida plasmática de pindolol para 11,5 horas em pacientes com insuficiência renal, dependendo da gravidade.

#### **Insuficiência hepática**

Pacientes com insuficiência hepática (leve a moderada) podem geralmente ser tratados com doses normais. Entretanto, Viskaldix<sup>®</sup> não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave (veja “Contraindicações”). Há um aumento na meia-vida plasmática de pindolol para 30 horas em pacientes com cirrose hepática, dependendo da gravidade.

#### **Sensibilidade étnica**

Embora o impacto da sensibilidade étnica e raça nas farmacocinéticas de pindolol e clopamida não tenham sido estudados sistematicamente, o metabolismo de pindolol e clopamida não é conhecido para serem regidos por fatores genéticos.

#### **Estudos clínicos**

Viskaldix<sup>®</sup> é uma droga estabelecida. Não há estudos clínicos relevantes recentes disponíveis.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

##### **Toxicidade da dose repetida**

Em estudos de toxicidade oral crônica (1 a 2 anos) em camundongos, ratos e cachorros, pindolol, componente do Viskaldix<sup>®</sup>, não produziu nenhum efeito tóxico significativo e a clopamida, componente do Viskaldix<sup>®</sup>, foi tóxica apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso quanto à exposição humana máxima, indicando uma pequena relevância ao uso clínico.

##### **Mutagenicidade e carcinogenicidade**

Viskaldix<sup>®</sup> e seus componentes, pindolol e clopamida, não mostraram qualquer potencial para genotoxicidade. Em 2 anos de estudos de carcinogenicidade oral em ratos e camundongos em doses tão elevadas quanto 98 mg/kg/dia e 124 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 245 e 309 vezes a dose humana máxima recomendada, respectivamente), pindolol não produziu nenhuma lesão patológica neoplásica, pré-neoplásica ou não-neoplásica. Estudos de carcinogenicidade não estão disponíveis para clopamida ou Viskaldix<sup>®</sup>.

##### **Toxicidade reprodutiva**

Nem Viskaldix<sup>®</sup> ou seus componentes, pindolol e clopamida, demonstraram teratogenicidade em estudos realizados em camundongos, ratos e/ou coelhos (veja “Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade”). Fertilidade e estudos de toxicidade reprodutiva em geral, não estavam disponíveis para Viskaldix<sup>®</sup>. Clopamida não demonstrou efeitos na fertilidade ou início de desenvolvimento embrionário em ratos a 200 mg/kg/dia, correspondendo a aproximadamente 1000 vezes a dose humana de Viskaldix<sup>®</sup>. Na fertilidade e em estudos gerais de desempenho reprodutivo em ratos, pindolol não causou reações adversas em uma dose de 10 mg/kg/dia, correspondendo a aproximadamente 25 vezes a dose humana máxima recomendada de Viskaldix<sup>®</sup>.

Em doses mais elevadas de 30 e 100 mg/kg/dia, pindolol causou, em geral, toxicidade em machos e aumento de mortes pré-natais em filhotes de machos e fêmeas tratados, diminuição de sobrevivência pós-natal de filhotes de fêmeas tratadas e diminuição da frequência de acasalamento das fêmeas. O pindolol causou aumento da mortalidade pós-natal em ratos com um NOAEL de 10 mg/kg/dia, que é aproximadamente 25 vezes a dose humana de Viskaldix<sup>®</sup>. A clopamida não demonstrou efeitos no desenvolvimento pós-natal com doses aproximadamente 1000 vezes a dose humana. Nenhum estudo pós-natal em animais está disponível para Viskaldix<sup>®</sup> (veja “Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade”).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade a clopamida, sulfonamidas ou seus derivados; a pindolol, a outros betabloqueadores ou a qualquer um dos excipientes;
- Asma brônquica, histórico de broncoespasmo e doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Insuficiência cardíaca descompensada;
- *Cor pulmonale* (doença cardíaca pulmonar);
- Bradicardia (< 45 - 50 bpm);
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau;
- Angina de *Prinzmetal* (angina variante);
- Choque cardiogênico;
- Distúrbios circulatórios arteriais periféricos graves;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Hipopotassemia grave ou resistente à terapia;
- Feocromocitoma não tratado;
- Gravidez e amamentação (veja “Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade”);
- Hipercalcemia;
- Moléstia de *Addison*.

**Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.**

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

Categoria C de risco na gravidez.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Hipersensibilidade

Reações anafiláticas precipitadas por outros agentes podem ser particularmente graves em pacientes que utilizam betabloqueadores, especialmente betabloqueadores não-seletivos e podem ser resistentes a doses normais de adrenalina. Sempre que possível, betabloqueadores devem ser evitados em pacientes que estão em risco aumentado de anafilaxia. Reações de hipersensibilidade a outras drogas da classe de tiazídicos (por exemplo, hidroclorotiazida) são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

### Sistema cardiovascular

Diferente dos betabloqueadores sem atividade simpatomimética intrínseca (ASI), é menos provável que pindolol dê origem ao estímulo rebote do receptor beta-adrenérgico após interrupção abrupta da terapia crônica, a qual pode resultar em hipertensão rebote. Entretanto, se a interrupção do tratamento for considerada necessária, é recomendada a redução da dose de Viskaldix<sup>®</sup> gradualmente.

Pacientes com insuficiência cardíaca incipiente ou manifesta devem ser adequadamente compensados antes do tratamento com pindolol, mas Viskaldix<sup>®</sup> não é indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca.

### Eletrólitos

O tratamento com diuréticos tiazídicos foi associado com distúrbios de eletrólitos. O nível de potássio sérico deve ser monitorizado regularmente durante a terapia com Viskaldix<sup>®</sup>.

Diuréticos tiazídicos podem precipitar novo início de hiponatremia ou hiponatremia exacerbada pré-existente. Em pacientes com sódio e/ou volume gravemente depletados, casos raros de hipotensão podem ocorrer após início do tratamento com diuréticos. Diuréticos tiazídicos devem ser usados somente após correção de qualquer pré-existência de sódio e/ou volume depletados e com os devidos cuidados na população geriátrica.

É recomendada a monitorização regular das concentrações de sódio sérico.

Tiazídicos, como clopamida, diminuem a excreção urinária de cálcio e podem causar uma leve elevação do cálcio sérico na ausência de conhecidos distúrbios de metabolismo de cálcio.

Viskaldix<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com gota, pois pode ocorrer aumento no ácido úrico sérico.

### Pacientes geriátricos

Pacientes geriátricos devem ser tratados cautelosamente. Uma diminuição excessiva da pressão sanguínea ou taxa de pulsação podem reduzir a irrigação sanguínea para órgãos vitais a níveis inadequados.

### Pacientes diabéticos

Deve-se ter cuidado quando betabloqueadores são administrados a pacientes recebendo tratamento antidiabético, uma vez que pode ocorrer hipoglicemia durante jejum prolongado e alguns dos seus sintomas (taquicardia, tremor) são

mascarados. No entanto, os pacientes podem ser treinados em reconhecer a sudorese como principal sintoma da hipoglicemia durante tratamento com betabloqueadores.

Diuréticos tiazídicos, como clopamida, podem alterar a tolerância à glicose, especialmente durante a terapia crônica com altas doses e em pacientes com predisposição a fatores de risco (por exemplo, obesidade, diabetes).

### **Comedicação com bloqueadores dos canais de cálcio**

Devido ao risco de parada cardíaca, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo verapamil não deve ser administrado por via intravenosa a pacientes que já estejam recebendo tratamento com betabloqueadores.

### **Anestesia**

Durante anestesia geral em pacientes tratados com betabloqueadores, é necessário monitorizar cuidadosamente a função cardiovascular. Quando for necessária a interrupção do betabloqueio antes de uma anestesia geral, a dose de Viskaldix<sup>®</sup> deve ser reduzida progressivamente.

### **Doença vascular periférica**

O tratamento com betabloqueadores está frequentemente associado com um agravamento dos sintomas pré-existent de doença vascular periférica. Todavia, devido aos efeitos simpatomiméticos do pindolol mediados em nível de receptores vasculares beta-2 (vasodilatação), os efeitos colaterais vasculares periféricos (extremidades frias) são raramente encontradas durante terapia com Viskaldix<sup>®</sup>.

### **Psoríase**

Uma vez que os betabloqueadores podem agravar a psoríase, Viskaldix<sup>®</sup> deve ser prescrito apenas após consideração cautelosa dos riscos e benefícios em pacientes com histórico de psoríase.

### **Hipertireoidismo**

Como os betabloqueadores podem mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (por exemplo, taquicardia), a função da tireoide destes pacientes deve ser cuidadosamente monitorizada.

### **Feocromocitoma**

Em pacientes com feocromocitoma, o tratamento deve ser iniciado primeiramente com um alfabloqueador, seguido por um betabloqueador.

### **Síndrome Oculomucocutânea**

O desenvolvimento completo da síndrome oculomucocutânea, como anteriormente descrito com practolol, não foi relatado com pindolol. Entretanto, algumas características desta síndrome foram observadas, como olhos secos e erupções cutâneas. Na maioria dos casos, os sintomas diminuíram após a suspensão do tratamento. A descontinuação do pindolol deve ser considerada e a troca para outro agente terapêutico pode ser aconselhável.

### **Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade**

#### **Mulheres em idade fértil**

Quando a gravidez é confirmada, a mulher deve informar ao médico imediatamente. A dose de Viskaldix<sup>®</sup> deve ser gradualmente reduzida até a descontinuação do tratamento.

#### **Gravidez**

Viskaldix<sup>®</sup> não deve ser prescrito durante a gravidez (veja “Contraindicações”). Diuréticos tiazídicos, como clopamida, podem prejudicar o fluxo sanguíneo placentário, resultando no retardo do crescimento fetal.

Viskaldix<sup>®</sup> e seus componentes, pindolol e clopamida, não demonstraram teratogenicidade nos estudos em camundongos, ratos e/ou coelhos com doses que foram, pelo menos, 100 vezes maior do que a esperada de Viskaldix<sup>®</sup> para humanos. Nenhum efeito adverso pós-natal foi observado com pindolol e clopamida com doses de 10 mg/kg/dia e 200 mg/kg/dia, respectivamente, correspondendo a doses 25 e 1000 vezes maiores do que doses para humanos de Viskaldix<sup>®</sup> (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

#### **Amamentação**

Como as substâncias ativas contidas em Viskaldix<sup>®</sup> passam para o leite materno, Viskaldix<sup>®</sup> não deve ser prescrito durante a amamentação (veja “Contraindicações”).

**Fertilidade**

Não há evidência de reações adversas de Viskaldix<sup>®</sup> na fertilidade humana.

Em ratos, Viskaldix<sup>®</sup> (pindolol e clopamida) não causou nenhuma reação adversa na fertilidade ou desempenho reprodutivo com doses de 10 e 200 mg/kg, respectivamente, que são 25 e 1000 vezes a dose para humanos de pindolol e clopamida, respectivamente, do uso de Viskaldix<sup>®</sup>. Enquanto efeitos em animais não são sempre preditivos dos efeitos em humanos, foi observado que ratas com níveis de dose de 30 mg de pindolol/kg e maior, acasalaram com menor frequência do que os animais não tratados (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

Devido aos sintomas neurológicos, psiquiátricos ou sintomas em geral (por exemplo, tontura ou fadiga) que podem ocorrer durante o início do tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, os pacientes devem ter cuidado na condução de veículos e/ou operação de máquinas, até ter sido determinada sua reação individual ao tratamento.

**Este medicamento pode causar doping.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Pindolol****Interações antecipadas resultando em uso concomitante não recomendado****Inibidores da monoaminoxidase (MAO)**

O uso concomitante com betabloqueadores não é recomendado. Hipertensão, possivelmente significativa, pode, teoricamente, ocorrer até 14 dias após a descontinuação do uso de inibidores da MAO.

**Interações antecipadas a serem consideradas****Agentes antidiabéticos**

Betabloqueadores podem interferir na resposta hemodinâmica normal para hipoglicemia e produzir um aumento na pressão sanguínea associada com bradicardia grave. Embora a importância clínica destes efeitos com pindolol seja provavelmente pequena na maioria dos pacientes diabéticos, betabloqueadores devem ser evitados em pacientes diabéticos instáveis com tendência a episódios de hipoglicemia (veja “Advertências e Precauções”).

**Agentes bloqueadores dos canais de cálcio**

Experiências mostraram que o uso concomitante de betabloqueadores orais e antagonistas de cálcio do tipo di-hidropiridínicos pode ser útil nos casos de hipertensão ou de angina *pectoris*. Entretanto, em virtude do seu efeito potencial no sistema de condução e contratilidade cardíaca, a via intravenosa deve ser evitada. Tratamentos orais requerem monitorização cuidadosa, especialmente quando os betabloqueadores são combinados com antagonistas de cálcio do tipo verapamil.

A possibilidade de uma grave redução da pressão sanguínea sob administração concomitante de pindolol com derivados de di-hidropiridina, como nifedipina, em pacientes com insuficiência cardíaca latente, não pode ser excluída.

**Agentes antiadrenérgicos**

Efeitos anti-hipertensivos de bloqueadores alfa-adrenérgicos, como guanitidina, betanidina, reserpina, alfametildopa ou clonidina, podem ser potencializados pelos betabloqueadores.

Quando a terapia é descontinuada em pacientes que estejam recebendo betabloqueadores e clonidina concomitantemente, os betabloqueadores devem ser descontinuados gradualmente alguns dias antes da descontinuação da clonidina, a fim de reduzir o risco potencial de uma crise de abstinência de clonidina em hipertensos.

**Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

A administração concomitante de betabloqueadores com anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo inibidores COX 2, podem reduzir o efeito anti-hipertensivo, possivelmente devido a inibição da síntese da prostaglandina renal e da retenção sódica e de fluidos causada pelos AINEs.

**Fenotiazinas**

O uso concomitante com betabloqueadores pode resultar em um aumento da concentração plasmática de ambas as drogas.



**Simpatomiméticos**

A administração concomitante de drogas simpatomiméticas, como adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina ou derivados de xantina com betabloqueadores não seletivos, pode melhorar a resposta pressórica resultando em hipertensão devido aos efeitos antagonistas.

**Agentes anestésicos**

Betabloqueadores e determinados anestésicos podem ser aditivos em seus efeitos cardiodepressores. Entretanto, o uso contínuo de betabloqueadores durante a anestesia reduz o risco de arritmias cardíacas e hipertensão (veja “Advertências e Precauções”). Agentes anestésicos que causam depressão miocárdica, como ciclopropano e tricloroetileno, devem ser evitados.

**Agentes antiarrítmicos**

A administração concomitante de betabloqueadores com agentes antiarrítmicos classe I, como disopiramida, tocinida, flecainida ou amiodarona, pode ter efeito potencializador no tempo de condução atrial e induzir ao efeito inotrópico negativo. Embora este efeito de potencialização seja fraco para pindolol, a possibilidade de interações com agentes antiarrítmicos não pode ser eliminada.

**Glicosídeos digitálicos**

Betabloqueadores e glicosídeos digitálicos podem ser aditivos em seus efeitos depressores na condução miocárdica, particularmente através do nódulo atrioventricular, resultando em bradicardia ou bloqueio cardíaco.

**Alcaloide de *Ergot***

A administração concomitante com betabloqueadores pode aumentar a ação vasoconstritora dos alcaloides de *Ergot*.

**Cimetidina**

A cimetidina é um inibidor moderado de múltiplas enzimas do citocromo, como CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9 e CYP1A2. A administração concomitante de cimetidina pode inibir o metabolismo hepático de pindolol, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de pindolol.

**Clopamida****Interações antecipadas a serem consideradas****Drogas que causam prolongamento do intervalo QTc**

Cautela deve ser tomada quando se administra drogas do tipo tiazida com prolongamento do intervalo QTc, como agentes antiarrítmicos (amiodarona, quinidina, dofetilida, disopiramida, ibutilida, pimozida, procainamida), antipsicóticos (clorpromazina, droperidol, haloperidol, mesoridazina, tioridazina, aminazina), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antimaláricos (cloroquina, quinina, halofantrina), cisaprida, antibióticos (claritromicina, eritromicina), domperidona, probucol, sotalol, metadona, cetanserina, bepridil.

**Lítio**

Em geral, os diuréticos tiazídicos podem reduzir o *clearance* renal do lítio. A administração concomitante de tiazidas com lítio pode exigir a redução da dose de lítio.

**Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico**

O efeito hipocalêmico de clopamida pode ser aumentado pela administração concomitante de corticosteroides, hormônios adrenocorticotrópicos, anfotericina B, carbenoxolona e estimulantes laxativos. Arritmias cardíacas descompensadas são mais prováveis de ocorrer na presença de hipocalemia causada por diuréticos tiazídicos.

**Anticoagulantes orais**

A administração concomitante de tiazidas com medicamentos anticoagulantes podem reduzir o efeito anticoagulante.

**Agentes antidiabéticos**

A coadministração de insulina e medicamentos antibióticos orais com diuréticos tiazídicos pode levar ao efeito reduzido de insulina e antidiabéticos orais.

**Inibidores de enzimas conversoras de angiotensina**

A dose inicial de efeito hipotensivo dos inibidores de enzima conversora de angiotensina, como o captopril, é pronunciada nos pacientes com depleção de sódio ou volume causada por diuréticos. Captopril deve ser administrado em doses iniciais menores para reduzir o risco.

#### **Relaxantes musculoesqueléticos**

Diuréticos podem prolongar a ação dos derivados de curare, supostamente devido à depleção do potássio. Antes do início da terapia com relaxantes musculoesqueléticos, é recomendada a monitorização das concentrações do potássio sérico a fim de evitar o aumento da resposta para o relaxamento muscular.

#### **Eliminação reduzida dos medicamentos administrados concomitantemente excretados por via renal**

Diuréticos tiazídicos podem reduzir o *clearance* de medicamentos excretados por via renal e podem causar reações adversas devido à alta exposição à droga afetada. Por exemplo, pode ocorrer hipersensibilidade ao alopurinol, provavelmente devido ao aumento da meia-vida do oxipurinol (o principal metabólito ativo do alopurinol). Também pode ocorrer efeito tóxico da amantadina devido a altas concentrações plasmáticas. Redução da excreção renal de agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato) pode potencializar seus efeitos mielossupressores.

#### **Diazóxido**

Como diuréticos tiazídicos causam hiperglicemia como um efeito colateral, pode haver efeito aditivo na hiperglicemia causada por diazóxido.

#### **Agentes anticolinérgicos**

A biodisponibilidade da clopamida pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos, como propantelina, atropina, biperideno, etc., possivelmente devido a uma redução na motilidade gastrointestinal e taxa de esvaziamento gástrico.

#### **Resinas de troca iônica**

Resinas de troca iônica não absorvíveis, como colestiramina ou colestipol, podem reduzir a absorção dos diuréticos tiazídicos. Uma redução no efeito farmacológico pode ser observada. Sendo assim, a administração concomitante de Viskaldix® com colestiramina ou colestipol deve ser evitada.

#### **Vitamina D e sais de cálcio**

Como os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção urinária do cálcio, a administração concomitante da clopamida com vitamina D e cálcio pode potencializar o aumento no cálcio sérico.

#### **Ciclosporina**

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

#### **Agentes de contraste contendo iodo**

Meios de contraste iodados podem causar insuficiência renal aguda. Pacientes que tomam diuréticos são considerados como de alto risco e é recomendada reidratação antes da administração de produtos que contenham iodo.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O produto deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**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: comprimido circular de cor esbranquiçada.

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

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Posologia**

#### **População-alvo geral**

A dose terapêutica usual de Viskaldix<sup>®</sup> é de um comprimido (10 mg de pindolol e 5 mg de clopamida) ou meio comprimido ao dia no jejum. Em caso de controle inadequado da pressão arterial com esta dose após tratamento por 2 a 3 semanas, a dose deve ser aumentada para 2 comprimidos em doses divididas, um no período da manhã e o outro por volta do meio-dia. A dose máxima diária de Viskaldix<sup>®</sup> é 20 mg de pindolol e 10 mg de clopamida. Em casos resistentes, a adição de um agente anti-hipertensivo vasodilatador pode ser aconselhável.

#### Populações especiais

**Insuficiência renal ou hepática:** Pacientes com insuficiência renal ou hepática (leve a moderada), geralmente, podem ser tratados com doses normais. Entretanto, Viskaldix<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves (veja “Contraindicações” e “Farmacologia Clínica – Farmacocinética”).

**Pacientes pediátricos:** Uma vez que a eficácia e a segurança de Viskaldix<sup>®</sup> não foram estabelecidas em crianças, Viskaldix<sup>®</sup> não é indicado para o uso pediátrico.

**Pacientes geriátricos (65 anos ou mais):** Não existem evidências de que a tolerabilidade de Viskaldix<sup>®</sup> em pacientes idosos (65 anos ou mais). A dose não precisa ser ajustada nesses pacientes, no entanto, devido ao componente diurético, os pacientes idosos devem ser monitorizados cuidadosamente, uma vez que fatores algumas vezes associados com o envelhecimento, tais como dieta pobre ou função renal comprometida, podem indiretamente interferir na posologia ou na tolerabilidade (veja “Advertências e Precauções” e “Farmacologia Clínica – Populações especiais”).

#### Modo de usar

Os comprimidos devem ser tomados por via oral com alimentos.

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas (Tabela 1) são provenientes da experiência pós-comercialização com Viskaldix<sup>®</sup>. Como essas reações são reportadas voluntariamente por uma população de dimensão indefinida, não é possível estimar sua frequência, as quais, portanto, são classificadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de categorias de órgão no MedDRA. Dentro de cada categoria de órgão, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1. Reações adversas ao medicamento (frequências não conhecidas)**

<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	Leucopenia, trombocitopenia
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	Desequilíbrio eletrolítico (hipocalemia e hiponatremia)
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Distúrbios mentais (depressão, alucinações), distúrbios de sono (semelhantes aos observados com outros betabloqueadores e suas combinações)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Tontura, dor de cabeça, tremores
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Insuficiência cardíaca, distúrbios de condução, bradicardia
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hipotensão, hipotensão ortostática, sintomas de distúrbio vascular periférico (extremidades frias, fenômeno de <i>Raynaud</i> )
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	Broncoespasmo, dispneia
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Distúrbios gastrointestinais, náusea, vômito
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>	Reações cutâneas, hiperidrose, agravamento da psoríase
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conectivos</b>	Cãibras e fraquezas musculares
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	Fadiga

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Em caso de superdose aguda de Viskaldix<sup>®</sup>, os seguintes sinais e sintomas foram observados: bradicardia, náusea, vômitos, hipotensão ortostática, síncope e hipopotassemia. Além disso, uma superdose com betabloqueadores também pode levar a uma hipotensão pronunciada, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, anormalidade de condução, ataque cardíaco, dispneia, broncoespasmo, hipoglicemia, nível reduzido de consciência, convulsões generalizadas, coma e morte. Em circunstâncias raras, superdose de betabloqueadores com ASI, como pindolol, pode apresentar taquicardia e hipertensão. A ingestão concomitante de álcool, anti-hipertensivos, antidepressivos ou antiarrítmicos pode agravar os sinais e sintomas da superdose.

**Tratamento:** no caso de dosagem excessiva ou hipersensibilidade a betabloqueadores (muito raro), 0,5 a 1,0 mg (ou mais) de sulfato de atropina deve ser administrado por via intravenosa. Se necessário, com a finalidade de estimular os receptores beta-adrenérgicos, poderá ser administrado cloridrato de isoprenalina por injeção endovenosa lenta, iniciando-se com aproximadamente 5 mcg/min, até ser obtido o efeito desejado. Em casos refratários poderá ser considerada a administração intravenosa de 8 a 10 mg de cloridrato de glucagon. A injeção poderá ser repetida em 1 hora, e se necessário, seguida por uma infusão endovenosa de 1 a 3 mg/hora. O paciente deverá estar sob monitorização contínua durante qualquer um dos procedimentos acima descritos. Se indicado, o balanço eletrolítico deverá ser restabelecido.

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

MS - 1.0068.0014

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

#### **Registrado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo – SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

#### **Fabricado por:**

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

<sup>®</sup> = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

#### **Venda sob prescrição médica**



CDS 19.08.11

2011-PSB/GLC-0432-s

VPS4

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014**

### Histórico de Alteração da Bula do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0272532/13-1	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	10 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20
30/04/2014	0331438143	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento - Dizeres Legais	VPS3	10 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20
19/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1038519/14-3	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS4	10 MG + 5 MG COM CT BL AL PLAS INC x 20