

CLORTALIL®

clortalidona

EMS SIGMA PHARMA LTDA

comprimido

25 mg / 50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLORTALIL®

clortalidona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 25 mg:

- embalagem com 10, 30, 42 ou 60 comprimidos.
- embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos.

Comprimidos de 50 mg:

- embalagem com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos.
- embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 40 Kg)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 25 mg contém:

clortalidona 25,0 mg
excipiente* q.s.p. 1 comprimido
*(talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).	

Cada comprimido de 50 mg contém:

clortalidona 50,0 mg
excipiente* q.s.p. 1 comprimido
*(talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo).	

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1. Hipertensão arterial essencial, nefrogênica ou sistólica isolada; como terapia primária ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.
2. Insuficiência cardíaca congestiva estável de grau leve a moderado (classe funcional II ou III da New York Heart Association, NYHA).
3. Edema de origem específica:
 - edema decorrente de insuficiência venosa periférica crônica; terapia de curto prazo, se medidas físicas provarem ser insuficientes;
 - ascite decorrente de cirrose hepática em pacientes estáveis sob controle rigoroso;
 - edema decorrente de síndrome nefrótica.
4. Tratamento profilático de cálculo de oxalato de cálcio recorrente, em pacientes com hipercalcíuria normocalcêmica idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A clortalidona é recomendada como primeira linha no tratamento da hipertensão. Em estudo randomizado, ativamente controlado, envolvendo 33.357 pacientes hipertensos com fatores de risco para ao menos uma outra doença coronária, doses diárias de 12,5 a 25 mg de clortalidona foram igualmente ou mais efetivas que anlodipino (2,5 a 10 mg/dia) ou lisinopril (10 a 40 mg/dia) no controle da pressão arterial e na prevenção de eventos coronarianos maiores, prolongando a sobrevida [1]. A média do acompanhamento nesse estudo foi de 4,9 anos. A meta de obtenção de valores de pressão menor que 140/90 mmHg foi melhor cumprida por clortalidona ao longo dos 5 primeiros anos. No quinto ano, o

tratamento foi eficaz nas seguintes proporções: 68%, 66% e 61% para pacientes tratados com clortalidona, anlodipino e lisinopril, respectivamente. Além disso, a clortalidona foi mais eficaz que o anlodipino na prevenção de insuficiência cardíaca e mais eficaz que o lisinopril tanto nesse quesito quanto na prevenção de eventos cardiovasculares agregados, angina e arritmias. Esse estudo foi muito bem controlado para todas as variáveis e estabeleceu bem a eficácia da clortalidona no tratamento da hipertensão.

Outros estudos anteriores mostram a eficácia da clortalidona como sendo muito similar a de betabloqueadores [2].

Avaliando-se a dosagem, eficácia semelhante foi relatada para 15 mg de clortalidona (formulação polimérica biocompatível) uma vez ao dia e 25 mg de clortalidona (formulação regular) uma vez ao dia no tratamento de hipertensão leve [3]. A redução da pressão arterial foi semelhante entre os grupos e superior ao placebo duas semanas após o início do tratamento. A hipocalemia foi menos significante na dose menor de clortalidona.

A clortalidona é efetiva no tratamento de edemas de diversas origens. Os efeitos favoráveis do medicamento no edema podem ser observados após 2 dias de tratamento, mas a perda de peso pode demorar até duas semanas para ocorrer [4, 5, 6, 7]. Quando combinada com furosemida, a clortalidona é eficaz no tratamento inclusive de edemas refratários [8].

Na profilaxia do desenvolvimento de cálculos de oxalato de cálcio, a clortalidona mostrou-se efetiva. Em estudo duplocego, randômico, foram administradas doses diárias de 25 ou 50 mg de clortalidona.

Observou-se 90% de decréscimo nas proporções preditivas de cálculos de oxalato de cálcio para ambas as dosagens de clortalidona [9].

Num estudo envolvendo 4.736 idosos com pressão sistólica entre 160 e 219 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg foram administradas, numa primeira etapa, 12,5 ou 25 mg de clortalidona aos pacientes. Um acompanhamento de 4 anos e meio demonstrou que a insuficiência cardíaca fatal e não-fatal ocorreu em 55 de 2.365 pacientes sob o efeito da terapia e em 105 de 2.371 pacientes tratados com placebo.

Observou-se proteção efetiva da clortalidona contra a insuficiência cardíaca e uma redução de risco de 80% em pacientes com infarto do miocárdio prévio ao tratamento [10].

A terapêutica com as tiazidas, em geral, têm sido identificada como efetiva no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva leve, tanto aguda quanto crônica, oferecendo remoção de fluidos extracelulares e, consequentemente, de seus sintomas [8, 11, 12].

Referências Bibliográficas

1. Anon: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-2997.
2. Appel LJ: The verdict from ALLHAT - thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension (editorial). JAMA 2002; 288:3039-3042.
3. Vardan S, Mehrotra KG, Mookherjee S et al: Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15 mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension: a multicenter study. JAMA 1987; 258:484-488.
4. Mattsson B & von Schoultz B: A comparison between lithium, placebo and a diuretic in premenstrual tension. Acta Psychiatr Scand Suppl 1974; 255:75-84.
5. Schirrmbeck J: Clinical and experimental studies on the treatment of traumatic edema. Med Klin 1971; 66:1299-1303.
6. Sanders JG, Gillis S III, Marketo DL Jr et al: Chlorthalidone in edema of pregnancy. N Y State J Med 1965; 65(6):762-764.
7. Muller W: Vergleichende untersuchungen über den einfluss verschiedener antiphlogistica und eines diureticums auf das postraumatische oedem bei operierten unterschenkelfrakturen. Arzneimittelforschung 1965; 15:1323.
8. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. Congest Heart Fail. 2002, 8(6): 307-12.
9. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol 1988, 138 (4): 679-84.
10. Kostis JB, Davis BR, Cutler J et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research. JAMA 1997. 278 (3): 212-6.
11. Erdmann E. The management of heart failure: an overview. Basic Res Cardiol, 2000. Supl 1: 3-7.
12. Follath F. Do diuretics differ in terms of clinical outcomes in congestive heart failure? Eur Heart J, 1998, Suppl P:P5-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Diurético tiazídico

Código ATC: C03BA04

Mecanismo de ação

A clortalidona, substância ativa de CLORTALIL®, é quimicamente relacionada às sulfonamidas, no entanto, é um diurético do grupo das tiazidas com ação prolongada.

A tiazida e os diuréticos semelhantes à tiazida agem principalmente na porção proximal do túbulo contornado distal, inibindo a reabsorção de NaCl (antagonizando o co-transporte de Na⁺ e Cl⁻) e promovendo a reabsorção de Ca⁺⁺ (mecanismo desconhecido). O aumento de liberação de Na⁺ e água para o túbulo coletor cortical e, ou o aumento da velocidade do fluxo conduz a um aumento da secreção e excreção de K⁺ e H⁺.

Farmacodinâmica

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

Inicialmente, a diurese induzida por tiazídicos conduz à diminuição do volume plasmático, do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser ativado. Em indivíduos hipertensos, a clortalidona reduz levemente a pressão arterial. Na administração contínua, o efeito hipotensor se mantém, provavelmente em função da redução da resistência periférica; o débito cardíaco retorna aos valores de pré-tratamento, o volume plasmático permanece um pouco reduzido e a atividade da renina plasmática pode ser elevada.

Na administração crônica, o efeito anti-hipertensivo de CLORTALIL® é dose-dependente entre 12,5 e 50 mg/dia. Aumentos de dose acima de 50 mg aumentam as complicações metabólicas e raramente apresentam benefícios terapêuticos.

Como ocorre com outros diuréticos, quando CLORTALIL® é administrado em monoterapia, o controle da pressão arterial é atingido em cerca de metade dos pacientes com hipertensão de leve a moderada. Em geral, os idosos e os negros respondem bem a diuréticos administrados como terapia primária. Estudos clínicos randomizados realizados em pacientes idosos demonstram que o tratamento da hipertensão ou predominantemente da hipertensão sistólica, em pacientes em idade mais avançada, com baixas doses de diuréticos tiazídicos, inclusive clortalidona, reduz os acidentes cerebrovasculares (derrames), a morbidade e a mortalidade cardiovascular coronariana e total.

O tratamento combinado com outros anti-hipertensivos potencializa o efeito de redução da pressão arterial. Em grande proporção de pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia, consegue-se uma diminuição adicional da pressão arterial.

Em virtude de diuréticos tiazídicos, inclusive CLORTALIL®, reduzirem a excreção de Ca⁺⁺, estes têm sido utilizados para prevenir a formação recorrente de cálculo renal de oxalato de cálcio.

Os diuréticos tiazídicos têm demonstrado serem benéficos na diabetes insípidus nefrogênica. O mecanismo de ação não está elucidado.

Farmacocinética

- Absorção

A biodisponibilidade de uma dose oral de 50 mg de CLORTALIL® é de aproximadamente 64% e picos de concentração sanguínea são obtidos após 8 a 12 horas. Para doses de 25 e 50 mg, os valores médios de C_{máx} são 1,5 mcg/mL (4,4 mcmol/L) e 3,2 mcg/mL (9,4 mcmol/L), respectivamente. Para doses de até 100 mg há um aumento proporcional da AUC. Com doses diárias repetidas de 50 mg, concentrações sanguíneas de *steady-state* (estado de equilíbrio) de 7,2 mcg/mL (21,2 mcmol/L), medidas no fim do intervalo de dose de 24 horas, são atingidas após 1 a 2 semanas.

- Distribuição

No sangue, somente uma pequena fração de clortalidona está livre, em função de extensivo acúmulo nos eritrócitos e ligação às proteínas plasmáticas. Pelo elevado grau de ligação de grande afinidade à anidrase carbônica dos eritrócitos, durante o tratamento com doses de 50 mg, somente 1,4% da quantidade total de clortalidona no sangue total foi encontrada no plasma no *steady-state* (estado de equilíbrio). *In vitro*, a

ligação da clortalidona às proteínas plasmáticas é de cerca de 76%, e a principal proteína de ligação é a albumina.

A clortalidona atravessa a barreira placentária e passa para o leite materno. Em mães tratadas com doses diárias de 50 mg de clortalidona antes e depois do parto, os níveis de clortalidona no sangue fetal total são cerca de 15% daqueles encontrados no sangue materno. As concentrações de clortalidona no líquido amniótico e no leite materno correspondem a aproximadamente 4% do nível sanguíneo materno.

- Biotransformação / Metabolismo

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

- Eliminação

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

- Populações especiais

A disfunção renal não altera a farmacocinética da clortalidona, sendo mais provável que a afinidade do fármaco pela anidrase carbônica dos eritrócitos seja o fator limitante na taxa de eliminação do fármaco do sangue ou do plasma. Em pacientes idosos, a eliminação é mais lenta do que em adultos jovens saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, indica-se controle médico rigoroso quando pacientes de idade avançada são tratados com CLORTALIL®.

Experiência pré-clínica

Os testes para indução mutagênica em bactérias ou em células de mamíferos cultivadas foram negativos. Para altas doses citotóxicas, aberrações cromossômicas foram induzidas em cultura de células de ovário de hamster chinês.

Nenhuma indução de reparo no DNA foi encontrado em hepatócitos de rato. Teste em micronúcleos em medula óssea de e fígado de ratos não revelaram evidências de lesão cromossômica. Portanto, os resultados dos ensaios em células de ovário de hamster, demonstraram que tais danos são considerados originar-se mais da citotoxicidade que da genotoxicidade. Conclui-se que a clortalidona não apresenta risco de mutagenicidade aos seres humanos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com a clortalidona. Estudos de toxicidade genética têm mostrado que a clortalidona não é genotóxica.

Estudos de teratogenicidade em camundongos, ratos, hamsters e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogênico em múltiplos da dose clínica (até 500 vezes a dose clínica). Um aumento do número de reabsorções do embrião foi observado em um estudo em camundongos com uma dose de 50 vezes a dose clínica, no entanto, isso não foi observado em três outros estudos em ratos com a mesma dose. Um aumento da toxicidade embrio-fetal na presença de toxicidade materna foi observada em um estudo realizado em ratos a partir de uma dose correspondente a 19 vezes a dose clínica, no entanto, resultados similares não foram relatados em outros estudos realizados em ratos, mesmo em doses mais elevadas.

A clortalidona mostrou não ter qualquer efeito na fertilidade em ratos, na dose correspondente a 25 vezes a dose máxima humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Anúria, insuficiência hepática grave e insuficiência renal grave (*clearance* (depuração) de creatinina menor do que 30 mL/min).
- Hipersensibilidade à clortalidona, a outros derivados sulfonamídicos ou a qualquer um dos excipientes.
- Hipocalêmia refratária ou condições que envolvam perda aumentada de potássio, hiponatremia e hipercalcemia.
- Hiperuricemias sintomáticas (história de gota ou cálculo de ácido úrico).
- Hipertensão durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide Posologia). Quando usado para tratar a ascite cirrótica, assim como outros diuréticos, clortalidona pode precipitar desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorrenal.

Insuficiência renal

CLORTALIL® deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance de creatinina < 30 mL/min*). Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia nos pacientes, com insuficiência renal grave, e os efeitos de administrações repetidas podem ser cumulativos.

Eletrólitos

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado com distúrbios eletrolíticos como hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar o aparecimento de uma nova hipocalemia ou agravar a hipocalemia pré-existentes. Correção da hipocalemia e qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes do início das tiazidas. As concentrações séricas de potássio e magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes que recebem diuréticos devem ser monitorados para desequilíbrios de eletrólitos especialmente de potássio.

Hipocalemia pode sensibilizar o coração ou aumentar sua resposta aos efeitos tóxicos dos digitálicos. Como ocorre com todos os diuréticos tiazídicos, a perda urinária de potássio induzida por CLORTALIL® é dose-dependente e sua extensão varia de indivíduo para indivíduo. Com doses de 25 a 50 mg/dia, a concentração sérica de potássio diminui em média 0,5 mmol/L. Para tratamento crônico, as concentrações séricas de potássio devem ser monitorizadas no início do tratamento e após 3 a 4 semanas. Depois disso, a menos que o balanço de potássio seja perturbado por fatores adicionais (por ex., vômito, diarreia, alteração na função renal etc.), devem ser feitos controles periodicamente.

Se necessário, CLORTALIL® pode ser combinado com suplementos orais de potássio ou com um diurético poupadour de potássio (por ex., triantereno). A coadministração titulada de um sal de potássio por via oral (por exemplo, KCl) pode ser considerada em pacientes recebendo digitálicos (vide "Interações medicamentosas"); em pacientes que apresentam sinais de doença cardíaca coronária, a menos que eles também estejam recebendo um inibidor da ECA; em pacientes com altas doses de um agonista beta adrenérgico; e em todos os casos onde a concentração de potássio no plasma é <3,0 mmol/L. Se as soluções orais de potássio não forem toleradas, CLORTALIL® pode ser combinado com um diurético poupadour de potássio. Mesmo nos casos de tratamento combinado, o potássio sérico deve ser monitorizado. Se ocorrer hipocalemia acompanhada por sinais clínicos (por ex., fraqueza muscular, paresia e alteração no ECG), CLORTALIL® deve ser descontinuado.

Em pacientes que também recebem inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, ou inibidores diretos da renina, deve-se evitar o tratamento combinado de CLORTALIL® com sais de potássio ou com diuréticos poupadours de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar o aparecimento da hiponatremia ou exacerbar a hiponatremia pré-existentes.

Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou volume, como naqueles que recebem altas doses de diuréticos, podem ocorrer casos raros de hipotensão sintomática após o início do tratamento com clortalidona. Diuréticos tiazídicos devem ser usados somente após a correção de qualquer depleção de sódio pré-existente e/ou de volume e com o devido cuidado na população geriátrica. Controle regular da concentração sérica de sódio é recomendado.

As tiazidas diminuem a excreção urinária de cálcio e podem causar elevação discreta do cálcio sérico na ausência de problemas conhecidos do metabolismo de cálcio. Uma vez que a clortalidona pode aumentar as concentrações séricas de cálcio, deve ser usada com precaução em pacientes com hipercalcemia.

Hipercalcemia acentuada não responsiva à retirada da tiazida ou ≥ 12 mg/dL pode ser evidências de um processo de hipercalcemia independente de tiazídicos. As alterações patológicas na glândula paratireoide com hipercalcemia e hipofosfatemia têm sido observadas em alguns pacientes sob terapia prolongada com tiazidas. Se hipercalcemia ocorrer, esclarecimentos adicionais no diagnóstico são necessários.

A monitorização dos eletrólitos séricos está particularmente indicada em pacientes idosos, em pacientes com ascite decorrente de cirrose hepática e em pacientes com edema secundário à síndrome nefrótica, sendo que nesta, CLORTALIL® deve ser usado somente sob controle rigoroso, em pacientes normocalêmicos e sem sinais de depleção de volume ou hipoalbuminemia grave.

Efeitos metabólicos

As tiazidas reduzem a depuração do ácido úrico, podendo causar ou agravar a hiperuricemias e, embora raros, podem desencadear gota em pacientes suscetíveis. Diuréticos tiazídicos, devem ser usados somente após a correção da hiperuricemias e na menor dose eficaz.

Os diuréticos tiazídicos, inclusive CLORTALIL®, podem alterar a tolerância à glicose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicérides.

Miopia aguda e glaucoma de ângulo estreito secundário

CLORTALIL® tem sido associado com uma reação idiossincrática, resultando em miopia aguda transitória e glaucoma de ângulo estreito. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorrem normalmente dentro de horas ou semanas após o início do tratamento. O glaucoma de ângulo estreito quando não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar CLORTALIL® o mais rapidamente possível. Tratamento médico ou cirúrgico rápido deve ser considerado se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo estreito podem incluir histórico de alergia à penicilina ou sulfonamidas.

Outros efeitos

O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, e inibidores diretos da renina são potencializados por agentes que aumentam a atividade da renina plasmática (diuréticos). Portanto, a dosagem adotada deve ser cautelosa quando um inibidor da ECA (ou bloqueador dos receptores da angiotensina, ou inibidor direto da renina) for adicionado a um agente diurético particularmente a pacientes com depleção grave de sódio e/ou de volume (vide "Posologia"). O lúpus eritematoso pode eventualmente tornar-se ativo durante o tratamento com tiazidas. Reações de hipersensibilidade a outros medicamentos na classe dos tiazídicos (por exemplo, hidroclorotiazida) são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade:

Mulheres em idade fértil

Mulheres que planejam ficar grávida não devem tomar CLORTALIL®. Se a gravidez for confirmada em uma mulher que toma CLORTALIL®, o médico deve avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios de usar CLORTALIL® e a terapia somente deverá ser continuada se os benefícios esperados prevalecerem claramente sobre os risco potenciais (vide "Contraindicações").

Gravidez

CLORTALIL®, como outros diuréticos, pode causar hipoperfusão placentária. Os diuréticos tiazídicos entram na circulação fetal e podem causar distúrbios eletrolíticos. Foi relatada trombocitopenia neonatal com o uso de tiazídicos e diuréticos correlatos. Portanto, CLORTALIL® não deve ser usado para o tratamento da hipertensão durante a gestação (vide "Contraindicações"). Em relação ao uso de CLORTALIL® para outras indicações (por exemplo, doenças cardíacas), o médico deverá avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios e a terapia somente deve ser instituída se os benefícios esperados prevalecerem claramente sobre os riscos potenciais.

Lactação

A clortalidona passa para o leite materno e pode suprimir a lactação. Deve-se evitar o uso de CLORTALIL® em lactantes.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade humana para a clortalidona.

A clortalidona mostrou não ter efeito na fertilidade em ratos (vide "Experiência pré-clínica").

Este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez B.

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas:

CLORTALIL®, especialmente no início do tratamento, pode prejudicar as reações do paciente, como por exemplo, quando dirigir veículos e/ou operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal.

A menor dose padrão efetiva de CLORTALIL® é também recomendada a pacientes idosos (vide "Farmacocinética"). Nos pacientes idosos, a eliminação de clortalidona é mais lenta do que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, recomenda-se rigorosa observação médica quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em consequência da administração concomitante dos seguintes medicamentos podem ocorrer interações com CLORTALIL®:

Medicamentos que afetam o nível sérico de potássio

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de corticosteroides, ACTH, agonistas beta2, anfotericina, carbinoxolona e estimulantes laxativos, e altas doses de penicilina e, salicilatos (vide “Advertências e precauções”).

Lítio

Os diuréticos aumentam o nível de lítio no sangue; portanto, esse nível deve ser monitorizado em pacientes sob terapia concomitante de CLORTALIL® com lítio. Onde o tratamento com lítio induziu poliúria, os diuréticos podem exercer um efeito antidiurético paradoxal.

Glicosídeos digitálicos

Hipocalémia ou hipomagnesemia induzida por tiazida pode favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (vide “Advertências e precauções”).

Outros agentes anti-hipertensivos

Os diuréticos potencializam a ação dos fármacos anti-hipertensivos (por ex., guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores do canal de cálcio e inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores diretos da renina).

Medicamentos que afetam o nível sérico de sódio

A hiponatremia provocada pelos diuréticos pode ser intensificada pela administração concomitante de alguns medicamentos que também produzem a hiponatremia, tais como: antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antineoplásicos, etc. Cautela é recomendada na administração a longo prazo desses medicamentos (vide “Advertências e precauções”).

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos pode potencializar a hipotensão ortostática.

Alopurinol

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais

A administração concomitante de certos medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (por ex., indometacina), incluindo inibidores da COX-2, pode reduzir a atividade diurética e anti-hipertensiva dos diuréticos, tendo ocorrido casos isolados de deterioração da função renal em pacientes predispostos.

Agentes anticolinérgicos

A biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno), aparentemente em função de uma diminuição da motilidade gastrintestinal e da taxa de esvaziamento gástrico.

Agentes antidiabéticos

Pode ser necessário reajustar a dosagem de insulina e de agentes antidiabéticos orais.

Ciclosporina

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

Agentes antineoplásicos

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos (ex., ciclofosfamida e metotrexato) e potencializar seu efeito mielossuppressor.

Amantadina

A administração concomitante pode aumentar o risco de reação adversa causada por amantadina.

Vitamina D

A administração de diuréticos tiazídicos com vitamina D pode potenciar o aumento do cálcio no soro.

Sais de cálcio

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

Relaxantes da musculatura esquelética

Os diuréticos potencializam a ação dos relaxantes musculares, como derivados do curare.

Diazóxido

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o efeito hipoglicemiante do diazóxido.

Resinas de troca iônica

A absorção de diuréticos tiazídicos é prejudicada pela presença de resinas de troca aniônica como a colestiramina ou colestipol, e uma diminuição do efeito farmacológico pode ser esperada.

No entanto, organizando os horários de administração da clortalidona e resina, de forma que a clortalidona seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração da resina, pode potencialmente minimizar a interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade para os comprimidos de 12,5 mg e de 25 mg: 24 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade para o comprimido de 50 mg: 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.

Aspecto físico

CLORTALIL® 12,5 mg: comprimido na cor vermelha, circular, biconvexo e monosseccado.

CLORTALIL® 25 mg: comprimido na cor salmão, circular, biconvexo e monosseccado.

CLORTALIL® 50 mg: comprimido na cor amarela, circular, biconvexo e monosseccado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido deve ser ingerido de preferência pela manhã, com o auxílio de um líquido e junto com algum alimento.

Quando acontecer do paciente se esquecer de tomar uma dose, ele deve ingeri-la logo que se lembrar; no entanto se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida não deve ser tomada e o paciente deve retornar ao esquema de tratamento. A dose não deve ser dobrada.

POSOLOGIA

Como ocorre com todos os diuréticos, a terapia deve ser iniciada com a menor dose possível. Essa dose deve ser titulada de acordo com a resposta individual do paciente para se obter o benefício terapêutico máximo, enquanto se mantêm os efeitos colaterais em nível mínimo.

População geral**- Hipertensão**

A variação da dose clinicamente eficaz é de 12,5 a 50 mg/dia. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 ou 25 mg/dia, sendo a última suficiente para produzir a redução da pressão sanguínea máxima na maioria dos pacientes. O efeito total é atingido após 3 a 4 semanas para uma determinada dose. Se a redução da pressão arterial for inadequada com 25 ou 50 mg/dia, recomenda-se um tratamento combinado com outros fármacos anti-hipertensivos. Depleção de sódio e/ou de volume devem ser corrigidas antes do uso de CLORTALIL® em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um

bloqueador dos receptores da angiotensina, ou um inibidor direto da renina ou o tratamento deve iniciar sob supervisão médica rigorosa (vide “Advertências e precauções”).

- Insuficiência cardíaca congestiva estável (classe funcional II ou III)

A dose inicial recomendada é de 25 a 50 mg/dia; em casos graves, pode-se aumentar a dose até 100 a 200 mg/dia. A dose usual de manutenção é a menor dose efetiva, por exemplo, 25 a 50 mg diariamente ou em dias alternados. Se a resposta for inadequada, pode-se adicionar ao tratamento um digitálico e/ou um inibidor da ECA (ou um bloqueador dos receptores da angiotensina), (vide “Advertências e precauções”). Depleção de sódio e/ou de volume devem ser corrigidas antes do uso de CLORTALIL® em combinação com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos receptores da angiotensina, ou um inibidor direto da renina ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa (vide “Advertências e precauções”).

- Edema de origem específica (vide “Indicações”)

A menor dose eficaz é identificada por titulação e administrada somente durante períodos limitados. Recomenda-se que as doses não devem exceder a 50 mg/dia.

- Tratamento profilático do cálculo de oxalato de cálcio recorrente em hipercalciúria normocalcêmica

Na maioria dos casos a dose profilática ótima é 25 mg/dia. A eficácia não aumenta com doses acima de 50 mg/dia.

Populações especiais

- Crianças e adolescentes

Dados de estudos clínicos sobre o uso de CLORTALIL® nesta população de pacientes é limitado. Em crianças e adolescentes com peso superior a 40 Kg, recomenda-se uma dose inicial de 12,5 mg (0,3 mg/Kg), sendo que a dose máxima de manutenção não deve exceder 50 mg/dia.

A menor dose eficaz deve ser usada em crianças e adolescentes. Por exemplo, uma dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/48hs e uma dose máxima de 1,7 mg/kg/48hs tem sido usada.

- Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Características farmacológicas”).

CLORTALIL® e os diuréticos tiazídicos perdem seu efeito diurético quando o *clearance* (depuração) de creatinina é < 30 mL/min.

- Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Quando usado para tratar a ascite cirrótica, assim como outros diuréticos, os tiazídicos podem precipitar o desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal.

- Pacientes idosos (65 anos e acima)

A menor dose padrão efetiva de CLORTALIL® é recomendada a pacientes idosos (65 anos e acima). Nos pacientes idosos, a eliminação de clortalidona é mais lenta do que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, recomenda-se rigorosa observação médica quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona (vide “Características farmacológicas”).

Método de Administração

Recomenda-se uma dose única diária ou em dias alternados, administrada oralmente pela manhã, com alimento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir, são derivadas de diversas fontes, incluindo experiência pós-comercialização com CLORTALIL®, estão listados por classe de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação

adversa ao medicamento segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($<1 / 10,000$).

Reações Adversas de fontes múltiplas

- Distúrbios no sangue e sistema linfático

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e eosinofilia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comuns: principalmente em doses mais elevadas, hipocalêmia e hiperuricemias.

Comuns: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemias e diminuição do apetite.

Raras: hipercalcemias, controle inadequado da *diabetes mellitus* e gota.

Muito rara: alcalose hipoclorêmica.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: vertigem.

Raras: parestesia e cefaleia.

- Distúrbios oculares

Rara: Problemas visuais.

- Distúrbios cardíacos

Rara: arritmias.

- Distúrbios vasculares

Comuns: Hipotensão postural, a qual pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos.

Muito rara: vasculite

- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raras: edema pulmonar não cardiogênico.

- Distúrbios gastrintestinais

Comuns: desconforto abdominal.

Raras: náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação e diarreia.

Muito rara: pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Raras: colestase ou icterícia.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comuns: urticária e *rash* (erupção).

Rara: reações de fotosensibilidade.

- Distúrbios renais e urinários

Muito rara: Nefrite tubulointersticial.

Rara: glicosúria.

- Distúrbios no sistema reprodutivo

Comum: Disfunção erétil.

-Investigações

Muito comum: aumento de lipídios

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas são provenientes da experiência pós-comercialização com CLORTALIL® através de relatos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente de uma população do tamanho desconhecido, não é possível estimar com segurança suas frequências que são, portanto, classificadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos em MedDRA. Dentro de cada classe do sistema do órgão, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

- Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade.
- Distúrbios oculares: miopia aguda e glaucoma de ângulo agudo.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os seguintes sinais e sintomas podem ocorrer na intoxicação decorrente de superdose: vertigem, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e distúrbios eletrolíticos associados a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Tratamento

Quando ocorre a superdose, o tratamento indicado, se o paciente estiver consciente, é indução de vômito ou lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Também, pode ser indicada a reposição hidroeletrólítica intravenosa.

Outras manifestações clínicas de superdose devem tratadas sintomaticamente, incluindo, se necessário, cuidado intensivo.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.3569.0637

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por:

EMS Sigma Pharma Ltda.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay / Hortolândia - SP

CEP: 13.186-901- CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Para as concentrações de 25mg

Fabricado por:

NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Manaus / AM

Para a concentração de 50mg

Fabricado por:

EMS S/A.

Hortolândia - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br



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
05/05/2015	NA	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	30/03/2015	0275109/15-7	10251 – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	20/04/2015 (RE nº. 1.217)	III - Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg: - embalagem com 10, 30, 42 ou 60 comprimidos. - embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos
26/12/2013	1081089/13-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? (Reações Adversas)	VP	Comprimidos de 25 mg: - embalagem com 10, 30, 42 ou 60 comprimidos. - embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos. Comprimidos de 50 mg: - embalagem com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos. - embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos.
10/07/2013	0557700/13-4	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg: - embalagem com 10, 30, 42 ou 60 comprimidos. - embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos. Comprimidos de 50 mg: - embalagem com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos. - embalagem fracionável com 90 ou 120 comprimidos.