

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

ELIMINAR ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Higrotona 50 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de clortalidona. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos planos, redondos, de color amarillo pálido con los bordes biselados, ranurados y con la marca de impresión Z/A en una de sus caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos para:

- Tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.
- Tratamiento de edema de origen específico:
- Edema debido a insuficiencia renal.
- Ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables bajo estrecho control médico.
- Tratamiento de diabetes insípida.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ajustarse siempre individualmente.

En los tratamientos prolongados, se utilizará la menor dosis que produzca un efecto óptimo, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Hipertensión (adultos)

En la hipertensión leve a menudo es suficiente una dosis de 25 mg al día o bien de 50 mg tres veces a la semana. En caso necesario puede aumentarse la dosis a 50 mg diarios. Si el descenso tensional es insuficiente, se recomienda asociarlo con otros antihipertensores (p.ej. betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, reserpina), con lo que, en general, puede mantenerse baja la dosificación de cada uno de los componentes.

Edemas de otro origen

La dosis menor efectiva se identificará después de una titulación progresiva de dosis. No se recomienda que la dosis administrada sea mayor a 50mg/día. Si no se obtiene una respuesta adecuada, se administrarán inotrópicos positivos o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Diabetes insípida (adultos)

Dosis inicial: 100 mg de Higrotona, dos veces al día. Para la dosis de mantenimiento suelen ser suficientes 50 mg diarios.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se recomienda administrar la dosis mínima eficaz de clortalidona.

En estos pacientes, la clortalidona se elimina más lentamente que en los adultos jóvenes sanos, a pesar de que la absorción es la misma. Por ello, se recomienda un control estricto de la dosis y de la frecuencia de administración en función del grado de incapacidad funcional del paciente.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, se recomienda la dosis estándar efectiva más baja posible.

Higrotona y los diuréticos tiazídicos pierden su efecto diurético cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.

Población pediátrica:

No se debe administrar Higrotona a niños menores de 12 años de edad.

Se administrará la dosis efectiva más baja. Por ejemplo. Una dosis inicial de 0,5 mg/kg/48h y una dosis máxima de 1,7mg/kg/48horas.

Forma de administración

Es recomendable ingerir el medicamento en una única toma, por la mañana con el desayuno.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la clortalidona o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1

- Anuria.
- Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Alteración hepática grave.
- Hipopotasemia refractaria o condiciones que impliquen grandes pérdidas de potasio.
- Hiponatremia.- Hipercalcemia.
- Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico).
- Hipertensión durante el embarazo.
- Enfermedad de Addison.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Deberá emplearse Higrotona con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que cambios mínimos en el balance de fluidos y electrolitos debidos a los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar coma hepático, especialmente en pacientes con cirrosis hepática (ver sección 4.3).

Deberá vigilarse los pacientes en tratamiento con Higrotona y sales de litio, ya que los diuréticos pueden reducir la excreción de litio y aumentar así su nivel plasmático (ver sección 4.5).

Para pacientes con coronariopatía severa o arteriosclerosis cerebral se recomienda una pauta de dosificación cautelosa, igual que con el resto de fármacos antihipertensivos.

Deberá evaluarse la relación beneficio riesgo en las siguientes situaciones clínicas: diabetes mellitus (se puede alterar las necesidades de medicación hipoglucémicas), antecedentes de gota, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, antecedentes de lupus eritematoso sistémico (existe la posibilidad de exacerbación aguda o activación de lupus eritematoso sistémico con los diuréticos tiazídicos estructuralmente relacionados con clortalidona), pancreatitis, sensibilidad a los diuréticos tiazídicos o a otros medicamentos derivados de las sulfamidas (existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con historial de alergias o asma bronquial), simpatectomía (se pueden potenciar los efectos antihipertensivos) y lactantes con ictericia debido al riesgo de hiperbilirrubinemia.

Insuficiencia Renal

En pacientes con alteración renal, las tiazidas pueden ocasionar azotemia, y además su administración repetida puede resultar acumulativa.

Electrolitos

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con una alteración de los electrolitos como hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia (pacientes en tratamiento con clortalidona no deberán seguir una dieta baja en sal demasiado estricta). La hipopotasemia puede exagerar la respuesta cardíaca a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Al igual que en todas las tiazidas, la caliuressis inducida por clortalidona es dependiente de la dosis y varía entre sujetos. La administración de 25-50 mg diarios supone una disminución promedio de las concentraciones de potasio sérico de 0,5 mmol/L. En el tratamiento crónico, las concentraciones de potasio sérico deberán ser controladas al inicio de la terapia y tras 3-4 semanas. Por lo tanto, si el balance de potasio no se altera por factores adicionales (p.ej.,

vómitos, diarrea, cambios en la función renal, etc.), se deberán rea- lizar controles cada 4-6 meses.

Si fuera necesario, se podrá combinar Higrotona con suplementos de potasio orales o con diuréticos ahorradores de potasio (p.ej. espironolactona o triamterene). En estos casos deberá controlarse los niveles de potasio séricos. El tratamiento con Higrotona deberá in- terrumpirse si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos, p.ej. debilidad muscular, paresias y alteración del ECG.

En pacientes que se hallen recibiendo un inhibidor de la ECA o un inhibidor de la angio- tensina II, deberá evitarse el tratamiento combinado de Higrotona con una sal potásica o un diurético ahorrador de potasio.

En pacientes ancianos, pacientes con ascitis debida a una cirrosis hepática y en pacientes con edema debido a un síndrome nefrótico está especialmente indicado el control de los electrolitos séricos. En el caso de edema debido a un síndrome nefrótico, deberá emplearse Higrotona solamente bajo un estricto control en pacientes normocaliémicos sin signos de deplección de volumen.

Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos hipotensores y electrolíticos, con pérdida de potasio y el consecuente riesgo de toxicidad digitalítica. Asimismo, en pacientes geriátricos, el potente y duradero efecto diurético de clortalidona puede provocar un estado de incontinencia urinaria manifiesta.

Efectos metabólicos

Higrotona puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico, pero raramente se observan ataques agudos de gota durante el tratamiento.

A pesar de que la tolerancia a la glucosa puede verse afectada de forma adversa, muy raramente aparece diabetes mellitus durante el tratamiento.

En pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico se registraron aumentos ligeros y parcialmente reversibles de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o colesterol LDL. La relevancia clínica de estos hallazgos es todavía tema de debate.

No se empleará Higrotona como fármaco de primera línea en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus o en sujetos sometidos a tratamiento para la hipercolesterolemia (dieta o combinación).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición de una disminución de la agudeza visual o de dolor en los ojos y normalmente se producen en un plazo de entre unas horas y una semana después de tomar Higrotona. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado se puede producir una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es discontinuar la toma del medicamento tan rápido como sea posible. Quizás sea necesario considerar rápidamente tratamientos médicos o quirúrgicos en caso de que la presión intraocular no pueda ser controlada. Factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado incluyen presentar una historia clínica de alergias a sulfonamidas o penicilinas.

Otros efectos

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se potencia por agentes que aumenten la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Se recomienda reducir la dosis del diurético o retirarlo durante 2-3 días y/o que el tratamiento con inhibidor de la ECA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se inicie con una dosis inicial inferior.

Durante el tratamiento con clortalidona no se recomienda una exposición prolongada al sol, ya que existe riesgo de aparición de manifestaciones de fotosensibilidad.

Interferencias con pruebas analíticas

Con los resultados de *pruebas de diagnóstico*:

- Bentiromida: la administración simultánea de diuréticos tiazídicos durante el período de la prueba de bentiromida invalidará los resultados de la misma ya que los diuréticos tiazídicos también se metabolizan a arilaminas y aumentarán por tanto el porcentaje de ácido paraamino benzoico (PABA) recuperado.
- Prueba de excreción de fenolsuftaleína (FSF)
- Pruebas de fentolamina y tiramina.

Con los *valores fisiológicos/analíticos*:

- Bilirrubina- Calcio
- Colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos
- Creatinina (las concentraciones séricas pueden aumentar)
- Glucosa en sangre y en orina
- Magnesio, potasio y sodio
- Yodo ligado a proteínas (las concentraciones séricas pueden disminuir)
- Ácido úrico
- Concentraciones de calcio en orina (pueden disminuir)

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene clortalidona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La acción de clortalidona puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:

- Corticosteroides, ACTH, agonistas β_2 , amfotericina y carbenoxolona: la administración de estos fármacos puede aumentar el efecto hipototasémico de los diuréticos, con riesgo de alteraciones cardíacas y/o musculares.
- Antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. indometacina): La administración concomitante de ciertos antiinflamatorios no esteroídicos puede atenuar el efecto diurético y anti- hipertensivo

de los diuréticos. Se han comunicado casos aislados de deterioro de la función renal en pacientes predispuestos.

- Agentes anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno): La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede verse aumentada, debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la tasa de vaciado gástrico.
- Resinas de intercambio aniónico (como la colestiramina). La absorción de los diuréticos tiazídicos puede verse alterada. En estos casos es de esperar una disminución del efecto farmacológico. Sin embargo, separando la dosis de clortalidona y resinas de tal manera que se administre clortalidona al menos 4 h antes ó 4-6 h después de administrar las resinas puede potencialmente minimizar la interacción entre ambos.

La administración de clortalidona puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:

- Digitalicos: La hipopotasemia o hipomagnesemia provocada por los diuréticos favorecen la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digital. (Ver apartado 4.4.).
- Antidiabéticos: Puede ser necesario adaptar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales, debido al riesgo de reducción del efecto hipoglucemiante, por la posible disminución de la liberación pancreática de insulina a causa del efecto hipokalemiante.
- Sales de litio: Los diuréticos pueden reducir la excreción de litio y aumentar así su nivel plasmático. Ya que los diuréticos aumentan los niveles de litio en sangre, estos deben vigilarse en pacientes en tratamiento con litio y clortalidona. En los enfermos con poliuria inducida por el litio, se ha observado un efecto antidiurético paradójico durante la ingestión simultánea de diuréticos.
- Bloqueantes neuromusculares derivados del curare: La hipopotasemia inducida por los diuréticos potencia la acción bloqueante neuromuscular de los derivados del curare.
- Los diuréticos potencian la acción de los antihipertensores (guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA).
- Alopurinol: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.
- Amantidina: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantidina.
- Diazóxido: La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
- Agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato): La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir su excreción renal y potenciar los efectos mielosupresores.
- Vitamina D o con sales de calcio: La administración de diuréticos tiazídicos puede potenciar el aumento de calcio sérico, debido a una inhibición de su excreción urinaria.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones góticas.
- Ketanserina: La administración concomitante de ketanserina aumenta el riesgo de hipopotasemia y de un intervalo QT prolongado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Higrotona está contraindicada para la hipertensión durante el embarazo.

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de clortalidona en mujeres embarazadas. No obstante, la clortalidona, al igual que otros diuréticos, puede causar hipoperfusión de la placenta. Las tiazidas penetran en la circulación fetal y pueden causar una alteración de los electrolitos. Se ha registrado trombocitopenia neonatal con el uso de tiazidas. También es posible que los diuréticos tiazídicos tengan un efecto directo en el músculo liso e inhiban el parto. Por lo tanto, debe evitarse la administración de clortalidona durante el embarazo.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

La clortalidona se excreta en la leche maternal en una proporción tal que se espera que tenga un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes.

En madres tratadas con 50 mg de clortalidona diarios, antes y después del parto, los niveles de fármaco en la sangre fetal eran aproximadamente el 15% de los hallados en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y en la leche materna se correspondieron aproximadamente con el 4% de los niveles sanguíneos maternos.

La clortalidona se excreta con la leche materna en bajas cantidades (proporción leche: plasma, 0,05%). Debido a que los diuréticos tiazídicos pueden suprimir la lactancia durante el primer mes. Debido a los posibles efectos adversos teóricos en el lactante, se debe evitar su uso en madres lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Higrotona.

Fertilidad

No se recomienda utilizar Higrotona en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clortalidona.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Higrotona afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, Higrotona puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis o si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que reciben Higrotona de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes se relacionan con trastornos electrolíticos como hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia y asociadas a dosis elevadas.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas farmacológicas se han obtenido de múltiples fuentes, incluida la experiencia post comercialización con Higrotona, se enumeran según la clasificación por grupos y sistemas de Med-DRA. Dentro de cada grupo y sistema las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, comenzando por las reacciones más frecuentes. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitos y Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Principalmente a dosis muy elevadas, hipopotasemia, hiperuricemias e hiperlipidemias
Frecuentes	Hiponatremia, Hipomagnesemia e Hiperglicemia
	Disminución del apetito
Raras	Hipercalcemia, Glucosuria, Control inadecuado de diabetes mellitus y gota
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Raras	Parestesia Cefalea
Trastornos oculares	
Raras	Trastornos de la visión
Frecuencia no conocida	Derrame coroideo Glaucoma agudo de ángulo cerrado Miopía aguda
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática que puede agravarse por el alcohol, los anestésicos y los sedantes

Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Edema pulmonar no cardiógenico
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas leves y vómitos Dolor abdominal Estreñimiento y Diarrea
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción cutánea
Raras	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción eréctil

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazida y diuréticos similares a la tiazida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

En la intoxicación debida a una sobredosis por clortalidona aparecen los siguientes signos y síntomas: mareo, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Inducción del vómito o lavado gástrico y administración de carbón activado si el paciente se halla consciente. También está indicada la administración de líquidos intravenosos y la reposición de electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos de tipo tiazidas, ATC: C03BA04.

La clortalidona, el principio activo de Higrotona, químicamente relacionada con las sulphonamidas, sin embargo es una benzodiadiazina (diurético tiazídico) de acción prolongada.

Mecanismo de acción

Las tiazidas actúan principalmente sobre el túbulos renal distal (parte convulvulada proximal) inhibiendo la reabsorción de Na+Cl- (antagonizando el cotransporte de Na+Cl-) y promoviendo la reabsorción de Ca++ (mediante un mecanismo desconocido). La elevada eliminación de Na+ y agua hacia el túbulos colector cortical y/o el flujo aumentado conducen a una elevada secreción de K+ y H+.

En personas con una función renal normal, se induce la diuresis tras la administración de 12,5 mg de clortalidona. El aumento resultante de la excreción urinaria de sodio y cloro y el menor aumento del potasio urinario son dosis dependientes y se presentan tanto en pacientes normales como edematosos. El efecto diurético se establece al cabo de 2-3 horas, alcanza su máximo tras 4-24 horas y puede persistir durante 2-3 días.

Efectos farmacodinámicos

La diuresis inducida por tiazidas conduce inicialmente a una disminución del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de la presión sanguínea sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser posiblemente activado.

En pacientes hipertensos, la clortalidona reduce suavemente la presión sanguínea. Tras administración continua, el efecto hipotensor se mantiene, probablemente debido a la caída de la resistencia periférica; el gasto cardíaco vuelve a los valores iniciales antes del tratamiento, el volumen plasmático permanece algo reducido y la actividad de la renina plasmática puede verse elevada.

En la administración crónica, el efecto antihipertensivo de Higrotona es dosis dependiente entre 12,5 y 50 mg/día. Un aumento de la dosis por encima de 50 mg aumenta las complicaciones metabólicas y raramente produce un beneficio terapéutico.

Eficacia y seguridad clínica

Al igual que con otros diuréticos, cuando se administra Higrotona como monoterapia, el control de la presión sanguínea se alcanza en aproximadamente la mitad de los pacientes con hipertensión ligera a moderada. En general, se ha observado que los pacientes ancianos y de raza negra responden bien a los diuréticos cuando se administran como terapia primaria. Los ensayos aleatorizados realizados en ancianos muestran que el tratamiento de la hipertensión o de la hipertensión predominantemente sistólica en pacientes de edad avanzada con dosis bajas de diuréticos tiazídicos como clortalidona reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular total, por coronariopatías y por accidentes cerebro-vasculares.

El tratamiento combinado con otros antihipertensivos potencia los efectos de disminución de la presión arterial. En una amplia proporción de pacientes que no responden de forma adecuada a la monoterapia, puede obtenerse posteriormente una disminución de la presión arterial.

Debido a que los diuréticos tiazídicos, incluida la clortalidona, reducen la excreción de Ca++, se han empleado para prevenir la formación de cálculos renales de oxalato cálcico recurrentes. Además, se reduce la pérdida ósea en mujeres de edad.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos pueden resultar útiles en la diabetes insípida nefrogénica. El mecanismo de acción todavía no ha sido elucidado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis oral de 50 mg de clortalidona, la biodisponibilidad es aproximadamente del 64%, alcanzándose la concentración plasmática máxima tras 8-12 horas. Para dosis de 25 y 50 mg, los valores de Cmax son en promedio de 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l) y 3,2 µg/ml (9,4 µmol/l), respectivamente. Para dosis de hasta 100 mg existe un aumento proporcional en el AUC. Tras la administración repetida de dosis orales de 50 mg, se alcanzan después de 1-2 semanas, concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario de 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l), medidas al final de un intervalo de dosis de 24 horas.

Distribución

La clortalidona se une a las proteínas plasmáticas en un 50-76%, y se acumula de forma preferente en los eritrocitos mediante el establecimiento de un elevado número de uniones de alta afinidad con la anhidrasa carbónica de los mismos, por lo que sólo una pequeña fracción de fármaco se halla libre en el plasma. Así, durante el tratamiento con dosis de 50 mg y en el estado estacionario, solamente el 1,4% de clortalidona se encuentra en el plasma. In vitro, la unión a proteínas plasmáticas de clortalidona es de aproximadamente un 76% y la proteína a la que más se une es la albúmina.

La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche humana. En las madres que recibieron 50 mg/día de clortalidona antes y después del parto, se encontraron en la sangre del feto niveles de clortalidona que representan el 15% de los presentes en la sangre de la madre. Los niveles de clortalidona hallados en la leche materna y el líquido amniótico representaron el ± 4% de los niveles en la sangre de la madre.

Biotransformación

Sólo un pequeño porcentaje de fármaco se metaboliza en el hígado. En 120 horas, alrededor del 70% de la dosis se excreta en la orina y en las heces, principalmente sin modificar.

Eliminación

La excreción hepática en bilis constituye una vía de eliminación menor. La semivida de eliminación es de 50 horas de promedio, valor que no se modifica tras la administración crónica. La mayor parte de la dosis absorbida se excreta por los riñones con un aclaramiento renal plasmático medio de 60 ml/min.

Poblaciones especiales

La disfunción renal no altera la farmacocinética de la clortalidona, por lo que no es necesario realizar un ajuste de la dosis en este grupo de pacientes.

En pacientes ancianos, la absorción de clortalidona no se ve modificada pero sí se entenuce su eliminación, por lo que se recomienda precaución a la hora de establecer el tratamiento de estos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida .

Toxicidad para la reproducción

Estudios sobre el desarrollo embrionario y/o fetal han demostrado que clortalidona no tiene potencial teratogénico en ratas. En otro estudio se observó que la administración oral de clortalidona en varias dosis durante las primeras fases del embarazo de ratones, ratas, hámster y conejos no interfiere en el desarrollo embrionario. En un estudio en Nueva Zelanda con conejos blancos se concluye que no hay un efecto concluyente relacionado con el tratamiento con clortalidona en la incidencia de malformaciones mayores o anomalías menores.

Mutagenicidad

Las pruebas de inducción de mutación génica realizadas en cultivos de bacterias o células de mamíferos han dado resultados negativos. Se han observado anomalías cromosómicas in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO) en dosis altamente citotóxicas.

Sin embargo, no se han observado signos de inducción de daño cromosómico, ni en las pruebas relativas a la posibilidad de inducción de la reparación del ADN en las células hepáticas en ratas ni en las pruebas relativas a la posibilidad de la inducción de micronúcleos en la médula ósea de ratones o el hígado de ratas. En consecuencia, se considera que los resultados observados en las células CHO están relacionados con la citotoxicidad en lugar de con la genotoxicidad. Por ello, se ha llegado a la conclusión de que no existen riesgos mutagénicos asociados al uso de clortalidona en los seres humanos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, amarillo óxido de hierro (E-172), carboximetilcelulosa de sodio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere una temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Al/PVC/PE/PVDC. Envase con 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublín 9
D09 V504
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

45.843

9. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).