

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hygroton 50 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: 1-oxo-3-(3-sulfamil-4-clorofenil)-3-hidroxi-isoindolina (clorotalidona).

Cada comprimido contém 50 mg de clorotalidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos planos de cor amarelado pálido com os bordos biselados, com uma ranhura e a marca Z/A num dos lados e nada no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão arterial, essencial ou nefrogénica, ou sistólica isolada, como terapêutica primária ou em associação com outros agentes antihipertensores.

Insuficiência cardíaca crónica, estável de grau ligeiro a moderado (New York Heart Association, NYHA: classe funcional II ou III).

Edema de origem específica

Ascite devido a cirrose hepática em doentes estáveis sob monitorização cuidadosa.

Edema devido a síndrome nefrótico.

Profilaxia de cálculos de oxalato de cálcio recidivantes em doentes com hipercalciúria normocalcêmica idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tal como com todos os diuréticos, a terapêutica deverá ser iniciada com a dose mínima possível. Esta dose deve ser titulada de acordo com a resposta individual do doente, a fim de obter o máximo benefício terapêutico, minimizando os efeitos secundários.

Adultos

Hipertensão

O intervalo de doses clinicamente úteis é de 12,5-50 mg/dia. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 ou 25 mg/dia, sendo a última suficiente para produzir um efeito hipotensor máximo na maioria dos doentes. Para uma dada dose, o efeito máximo é atingido após 3-4 semanas. Caso a redução da pressão arterial demonstre ser inadequada com 25 ou 50 mg/dia, recomenda-se o tratamento combinado com outros fármacos antihipertensores, tais como bloqueadores-beta, reserpina e inibidores da ECA (ver secção "4.4 Advertências e precauções especiais de utilização").

Insuficiência cardíaca crónica, estável (classe funcional II/III)

A dose inicial recomendada é de 25-50 mg/dia; em casos graves, esta poderá ser aumentada para 100-200 mg/dia. A dose de manutenção habitual corresponde à dose mínima eficaz, por exemplo de 25-50 mg, quer diária quer em dias alternados. Caso a resposta demonstre ser inadequada podem ser adicionados digitálicos ou um inibidor da ECA ou ambos (ver secção "4.4 Advertências e precauções especiais de utilização").

Edema de origem específica (ver secção "4.1 Indicações terapêuticas")

A dose mínima eficaz deve ser identificada por titulação e administrada somente durante períodos limitados. Recomenda-se que as doses não excedam 50 mg/dia.

Profilaxia de cálculos de oxalato de cálcio recidivantes na hipercalciúria normocalcémica

Na maioria dos casos, a dose profilática ótima é de 25 mg/dia. A eficácia não é aumentada pela administração de doses superiores a 50 mg/dia.

Doentes idosos

A dose mínima eficaz de Hygroton é recomendada nos doentes idosos (ver secção "5.2 Propriedades farmacocinéticas").

Em doentes idosos, a eliminação da clorotalidona é mais lenta que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja idêntica. Assim, é necessário proceder a uma vigilância médica cuidadosa quando se tratam doentes de idade avançada com clorotalidona.

Insuficiência renal

A dose mínima eficaz de Hygroton está recomendada nos doentes com insuficiência renal. Hygroton e os diuréticos tiazídicos perdem o seu efeito diurético quando a depuração da creatinina é < 30 mL/min.

População pediátrica

Em crianças, dever-se-á utilizar igualmente a dose mínima eficaz. Têm sido utilizadas, por exemplo, uma dose inicial de 0,5-1 mg/kg/48 horas e uma dose máxima de 1,7 mg/kg/48 horas.

Modo de administração

Recomenda-se uma dose única, quer diária quer em dias alternados, a tomar de manhã com os alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à clorotalidona e a outros derivados da sulfonamida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipocalemia refratária ou situações que envolvam aumento da perda de potássio, hiponatremia e hipercalcemia.
- Anúria, insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min) e insuficiência hepática grave.
- Hiperuricemias sintomáticas (antecedentes de gota ou de presença de cálculos de ácido úrico).
- Hipertensão durante a gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hygroton deve ser utilizado com precaução em doentes com alteração da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio hidroeletrolítico, por ação dos diuréticos tiazídicos, podem provocar coma hepático, em especial em doentes com cirrose hepática (ver secção "4.3 Contraindicações").

Eletrólitos

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado a perturbações electrolíticas tais como hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. A hipocalemia pode aumentar a excitabilidade do coração ou exagerar a sua resposta aos efeitos tóxicos dos digitálicos.

Tal como todos os diuréticos tiazídicos, a caliurese induzida pelo Hygroton é dependente da dose e o seu grau varia de indivíduo para indivíduo. Com 25-50 mg/dia, a redução das concentrações de potássio sérico é, em média, de 0,5 mmol/L. No tratamento crónico, as concentrações de potássio sérico devem ser monitorizadas no início da terapêutica e, depois, após 3-4 semanas. Após esse período, e caso o equilíbrio do potássio não seja perturbado por fatores adicionais (por exemplo, vômitos, diarreia, alterações da função renal, etc.), devem ser efetuadas determinações deste parâmetro em intervalos de 4-6 meses.

Se necessário, o Hygroton pode ser combinado com suplementos orais de potássio ou com um diurético poupadour do potássio (por exemplo, o triamtereno). Em caso de tratamento combinado, o potássio sérico deve ser monitorizado. Se a hipocalemia for acompanhada por sinais clínicos (por exemplo, fraqueza muscular, parésias e alterações do ECG), o tratamento com Hygroton deve ser interrompido.

O tratamento combinado, constituído por Hygroton e um sal de potássio ou um diurético poupadour de potássio, deve ser evitado nos doentes tratados igualmente com inibidores da ECA ou inibidores da angiotensina II.

A monitorização dos eletrólitos séricos está particularmente indicada em idosos, em doentes com ascite devido a cirrose hepática e em doentes com edema devido a síndrome nefrótico. Nesta última situação, o Hygroton só deve ser utilizado sob monitorização cuidadosa, em doentes normocalemicos sem sinais de depleção de volume.

Efeitos metabólicos

Hygroton pode aumentar o nível sérico de ácido úrico, embora raramente sejam observadas crises de gota durante o tratamento crónico.

Embora a tolerância à glucose possa ser negativamente afetada, raramente ocorre diabetes mellitus durante o tratamento.

Durante o tratamento prolongado com tiazidas e diuréticos tipo tiazídico, foram observados aumentos pequenos e parcialmente reversíveis nas concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicéridos ou colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. A relevância clínica destes resultados não está ainda devidamente esclarecida.

Hygroton não deve ser utilizado como um fármaco de primeira linha no tratamento prolongado em doentes com diabetes mellitus manifesta ou em indivíduos submetidos a terapêutica para hipercolesterolemia (dieta ou terapêutica combinada).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

Os medicamentos sulfonamida ou derivados da sulfonamida podem causar uma reação idiossincrática resultando numa efusão coroidal com perda parcial do campo visual, miopia transiente e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início rápido da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e normalmente ocorrem entre horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente de visão. O tratamento principal consiste na descontinuação do fármaco o mais rapidamente possível. Pode ser necessário considerar tratamentos médicos ou cirúrgicos se a pressão intra-ocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir historial de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

Outros efeitos

O efeito antihipertensor dos inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II é potenciado por agentes que aumentem a atividade da renina plasmática (diuréticos). Recomenda-se que a posologia do diurético seja reduzida ou que a sua administração seja interrompida durante 2-3 dias e/ou que a terapêutica seja iniciada com uma dose inicial reduzida do inibidor da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração de clorotalidona pode afetar a ação dos seguintes medicamentos:

Os sais de lítio: Os diuréticos podem reduzir a excreção de lítio, aumentando assim os seus níveis plasmáticos. Uma vez que os diuréticos aumentam os níveis sanguíneos de lítio, este deverá ser monitorizado em doentes submetidos a terapêutica com lítio que estejam simultaneamente a tomar Hygroton. Nos casos em que o lítio induz poliúria, os diuréticos podem exercer um efeito antidiurético paradoxal.

Bloqueadores neuromusculares derivados do curare: a hipocaliemia induzida pelos diuréticos potenciam a ação neuromuscular bloqueadora dos derivados do curare.

Medicamentos antihipertensores: A ação das substâncias antihipertensores pode ser potenciada pelos diuréticos (por exemplo, guanetidina, metildopa, bloqueadores-beta, vasodilatadores, antagonistas do cálcio, inibidores da ECA).

Antidiabéticos: Poderá ser necessário proceder ao reajuste da posologia da insulina e dos agentes antidiabéticos orais, devido ao risco de redução do efeito hipoglicémico, causado pela possível redução de liberação de insulina pelo pâncreas devido ao efeito hipocalémico.

Digitálicos: A hipocalemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas podem favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos, (ver "4.4 Advertências e precauções especiais de utilização").

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

Amantadina: A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Diazóxido: A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido

Agentes citotóxicos (ex: ciclofosfamida, metotrexato): A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

Vitamina D ou sais de cálcio: A administração de diuréticos tiazídicos com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico, devido à inibição da excreção urinária.

A ação da clorotalidona pode ver-se afetada pela administração dos seguintes medicamentos:

Corticosteróides, ACTH, agonistas beta2, anfotericina e carbenoxolona: O efeito hipocalémico dos diuréticos pode ser potenciado por corticosteróides, ACTH, agonistas beta2, anfotericina e carbenoxolona, com risco de doenças do coração e / ou musculares.

Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE): A administração concomitante de certos AINE (por exemplo indometacina) pode reduzir o efeito diurético e atividade antihipertensiva dos diuréticos; foram notificados casos isolados de deterioração da função renal em doentes com predisposição.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno): A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos, aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento gástrico.

Resinas de troca aniónicas (como a colestiramina): A absorção dos diuréticos tiazídicos é prejudicada na presença de resinas de troca aniónica como a colestiramina, que pode dar lugar a uma redução do efeito farmacológico.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A clorotalidona está contraindicada para o tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Hygroton, tal como outros diuréticos, pode causar hipoperfusão placentária. As tiazidas e os diuréticos relacionados entram na circulação fetal e podem causar perturbações eletrolíticas. Tem sido referida trombocitopenia neonatal com diuréticos tiazidas.

Amamentação

A clorotalidona passa para o leite materno. Por razões de segurança, deve ser evitada a sua utilização em mães a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da clorotalidona na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Hygroton, em especial no início do tratamento, pode alterar as reações do doente, por exemplo, na condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As seguintes reações adversas a medicamentos que foram derivados de várias fontes, incluindo a experiência pós-comercialização com Hygroton são listados por classe de sistemas de órgãos do MedDRA.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, a iniciar com as reações mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1 / 10$), frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

| Classe de sistema de órgãos do MedDRA | Frequência | Efeitos indesejáveis |
|--|------------------|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Raros | Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e eosinofilia |
| Doenças do sistema imunitário | Desconhecidos | Hipersensibilidade à clorotalidona, outros derivados da sulfonamida ou a outros excipientes mencionados na secção 6.1 |
| Doenças do metabolismo e da | Muito frequentes | Principalmente em doses mais elevadas, hipocalémia, hiperuricemias e lipidemia |

| | | |
|--|---------------|--|
| nutrição | Frequentes | Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia, apetite diminuído |
| | Raros | Hipercalcemia, glicosúria, diabetes mellitus com controlo inadequado e gota |
| | Muito raros | Alcalose hipoclorémica |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Tonturas |
| | Raros | Parestesias, cefaleias |
| Afeções oculares | Raros | Perturbações da visão |
| | Desconhecidos | Efusão coroidal, glaucoma agudo de ângulo fechado |
| Cardiopatias | Raros | Arritmias |
| Vasculopatias | Frequentes | Hipotensão ortostática, que pode ser agravada por álcool, anestésicos ou sedativos |
| | Raros | Vasculite |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito raros | Edema pulmonar não cardiológico |
| Afeções hepatobiliares | Raros | Colestase intra-hepática, icterícia. |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Urticária e outras formas de erupção cutânea |
| | Raros | Reação de fotosensibilidade. |
| Doenças renais e urinárias | Muito raros | Nefrite tubulointersticial. |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Frequentes | Disfunção erétil |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Na intoxicação devida a uma sobredosagem poderão ocorrer os seguintes sinais e sintomas: tonturas, náuseas, sonolência, hipovolemia, hipotensão e perturbações eletrolíticas associadas a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Tratamento

Indução do vômito ou lavagem gástrica e administração de carvão ativado se o doente estiver consciente. Poderá estar indicada a reposição intravenosa de líquidos e eletrólitos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Diurético do tipo tiazídico, Código ATC: C03BA04

A clorotalidona, a substância ativa de Hygroton, é uma benzodiadiazina, diurético tipo tiazídico, com longa duração de ação.

Mecanismo de ação

A tiazida e os diuréticos tipo tiazídico atuam principalmente sobre o túbulo renal distal (porção contornada proximal), inibindo a reabsorção de Na+Cl- (por antagonismo do co-transportador de Na+Cl-) e promovendo a reabsorção de Ca++ (por um mecanismo desconhecido). O aumento do aporte de Na+ e de água ao túbulo coletor cortical e/ou o aumento do fluxo, conduz ao aumento da secreção e excreção de K+ e H+.

Em indivíduos com função renal normal, verifica-se indução de diurese após a administração de 12,5 mg de Hygroton. O consequente aumento da excreção urinária de sódio e cloreto e o aumento, menos significativo, do potássio urinário, são dependentes da dose e ocorrem em doentes com e sem edemas. O efeito diurético começa após 2-3 horas, atinge o seu máximo após 4-24 horas e pode persistir durante 2-3 dias.

Efeitos farmacodinâmicos

A diurese induzida pelas tiazidas conduz inicialmente a reduções do volume plasmático, do débito cardíaco e da pressão arterial sistémica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona poderá, eventualmente, ser ativado.

Em indivíduos hipertensos, a clorotalidona reduz suavemente a pressão arterial. Na administração continuada, o efeito hipotensor mantém-se, provavelmente devido à redução da resistência vascular periférica; o débito cardíaco retorna a valores anteriores ao tratamento, o volume plasmático mantém-se ligeiramente reduzido e a atividade da renina plasmática poderá apresentar-se elevada.

Na administração crónica, o efeito antihipertensor de Hygroton é dependente da dose, entre 12,5 e 50 mg/dia. O aumento da dose para mais de 50 mg aumenta as complicações metabólicas e raramente apresenta benefício terapêutico.

Eficácia e segurança clínica

Tal como com outros diuréticos, quando se administra Hygroton em monoterapia, consegue-se o controlo da pressão arterial em cerca de metade dos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Em geral, os doentes idosos e os doentes de raça negra respondem bem aos diuréticos administrados como terapêutica primária. Estudos clínicos de distribuição aleatória realizados em idosos demonstraram que o tratamento da hipertensão ou da hipertensão sistólica predominante em indivíduos idosos com doses reduzidas de diuréticos tiazídicos, incluindo a clorotalidona, reduz a morbilidade e mortalidade cerebrovascular (AVC), coronária cardíaca e cardiovascular total.

O tratamento combinado com outros antihipertensores potencia os efeitos de redução da pressão arterial. Numa grande proporção de doentes que não respondem de forma adequada à monoterapia, pode ser assim alcançada uma redução adicional da pressão arterial.

Uma vez que os diuréticos tiazídicos, incluindo Hygroton, reduzem a excreção de Ca++, têm sido utilizados para evitar a formação de cálculos renais de oxalato de cálcio recidivantes. Para além disso, verificou-se uma redução da perda de massa óssea em mulheres idosas.

Os diuréticos tiazídicos revelaram-se úteis na diabetes insípida nefrogénica. O mecanismo de ação deste efeito não foi ainda devidamente esclarecido.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade de uma dose oral de 50 mg de Hygroton é de aproximadamente 64%, sendo as concentrações sanguíneas máximas atingidas após 8-12 horas. Nas doses de 25 e 50 mg, os valores médios da Cmáx são de 1,5 µg/mL (4,4 µmol/L) e 3,2 µg/mL (9,4 µmol/L), respetivamente. Em doses até 100 mg, verifica-se um aumento proporcional na AUC. Com doses diárias repetidas de 50 mg, obtém-se concentrações sanguíneas médias, no estado de equilíbrio dinâmico, de 7,2 µg/mL (21,2 µmol/L), determinadas no final do intervalo posológico de 24 horas, decorridas 1-2 semanas.

Distribuição

No sangue, só uma pequena fração da clorotalidona é livre, devido à extensa acumulação nos eritrócitos e à ligação às proteínas plasmáticas. Devido ao elevado grau de ligação, com alta afinidade, à anidrase carbónica dos eritrócitos, só cerca de 1,4% da quantidade total de clorotalidona no sangue total se encontra no plasma, no estado de equilíbrio dinâmico, durante o tratamento com doses de 50 mg. In vitro, a ligação da clorotalidona às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 76%, sendo a albumina a principal proteína de ligação.

A clorotalidona atravessa a barreira placentária e passa para o leite materno. Em mães tratadas com 50 mg de clorotalidona por dia, antes e após o parto, os níveis de clorotalidona no sangue total do feto são de aproximadamente 15% dos valores encontrados no sangue materno. As concentrações de clorotalidona no líquido amniótico e no leite materno são de aproximadamente 4% do nível sanguíneo materno correspondente.

Biotransformação

O metabolismo e a excreção hepática pela bálsis constituem uma via de eliminação menor. Em 120 horas, cerca de 70% da dose é excretada na urina e nas fezes, principalmente sob a forma inalterada.

Eliminação

A clorotalidona é eliminada do sangue total e do plasma, com uma semi-vida de eliminação média de 50 horas. A semi-vida de eliminação é inalterada após a administração crónica. A maior parte de uma dose absorvida de clorotalidona é excretada pelos rins, com uma depuração plasmática renal média de 60 mL/min.

Insuficiência renal

A disfunção renal não altera a farmacocinética da clorotalidona, sendo provável que a afinidade do fármaco para a anidrase carbónica dos eritrócitos seja o fator limitante da velocidade de eliminação do fármaco do sangue ou plasma. Não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes com alteração da função renal.

Idosos

Em doentes idosos, a eliminação da clorotalidona é mais lenta que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja idêntica. Assim, é necessário proceder a uma vigilância médica cuidadosa quando se tratam doentes de idade avançada com clorotalidona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutora

Os estudos de teratogenicidade em ratinhos, ratos, hamsters e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogénico em múltiplos da dose clínica (até 500 vezes a dose clínica). Observou-se um aumento do número de reabsorções num estudo em ratos a uma dose de 50 vezes a dose clínica; no entanto, isto não foi observado noutras três estudos em ratinhos, à mesma dose. Foi notificada toxicidade embrionária e fetal aumentada na presença de toxicidade materna num estudo em ratos a partir de uma dose correspondente a 19 vezes a dose clínica; no entanto, em outros estudos realizados em ratos, mesmo com doses mais elevadas, não foram notificados estes resultados.

Mutagenicidade

Os testes de indução de mutações genéticas em bactérias ou em culturas de células de mamíferos apresentaram resultados negativos. Doses citotóxicas elevadas induziram aberrações cromossómicas em culturas de células do ovário do hamster chinês (OHC). Contudo, os testes para determinação da capacidade de indução da reparação do DNA em hepatócitos do rato ou micronúcleos na medula óssea do ratinho ou no fígado do rato não revelaram qualquer evidência de indução de lesões cromossómicas. Assim, os resultados obtidos no ensaio das células do OHC foram considerados decorrentes da citotoxicidade e não da genotoxicidade. Conclui-se que a clorotalidona não apresenta um risco de mutagenicidade para os humanos.

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com a clorotalidona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

APROVADO EM
05-11-2021
INFARMED

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina, amido de milho, carmelose sódica, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, óxido de ferro amarelo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Os medicamentos devem ser mantidos fora da vista e do alcance das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos de 50 mg contidos em blisters de alumínio com as partes moldadas em PVC/PVDC e embalados em caixas de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amdipharm Limited
Temple Chambers - 3, Burlington Road Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4675591 - 10 comprimidos

Nº de registo: 4675583 - 10 comprimidos

Nº de registo: 9039263 - 60 comprimidos

Nº de registo: 3815487 - 60 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07.06.1968

Data da última renovação: 21.02.1999

APROVADO EM
05-11-2021
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO