

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYGROTON 50 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de chlortalidone.

Excipient à effet notoire : carmellose sodique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, essentielle ou néphrogène ou uniquement systolique ; en monothérapie ou en association à d'autres antihypertenseurs.

Décompensation cardiaque stable, chronique, légère à modérée (classes fonctionnelles II, III).

Cédèmes d'origine spécifique : ascite due à une cirrhose hépatique, chez des patients stabilisés et suivis de près.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Comme c'est le cas pour tous les diurétiques, le traitement doit être instauré avec la dose la plus faible possible ; cette dose doit ensuite être adaptée à la réponse du patient, afin d'associer un maximum d'avantages thérapeutiques à un minimum d'effets non désirés.

• *Adultes*

Hypertension artérielle

Débuter par 25 mg par jour, dose qui permet d'obtenir un effet hypotenseur chez la plupart des patients.

Pour une dose donnée, la pleine efficacité est obtenue après 3 à 4 semaines. Si l'on n'obtient pas une baisse tensionnelle suffisante avec 25 mg ou 50 mg par jour, il convient d'associer l'Hygroton à d'autres antihypertenseurs tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - autres effets").

Décompensation cardiaque stable, chronique (classes fonctionnelles II/III)

La dose initiale conseillée est de 25 à 50 mg/jour. Dans les cas sévères, elle peut être augmentée jusqu'à 100-200 mg/jour. En traitement d'entretien, on administrera la dose efficace la plus faible possible, à savoir 25 à 50 mg par jour ou tous les 2 jours. En cas de résultat insuffisant, on peut ajouter au traitement un digitalique ou un inhibiteur de l'ECA ou les deux.

Œdème d'origine spécifique : ascite due à une cirrhose hépatique.

Administration de courte durée de la dose active la plus faible possible, cette dose devant être déterminée de manière empirique. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 50 mg.

- **Populations particulières**

Personnes âgées

Chez les patients âgés, il est également recommandé d'utiliser la dose standard efficace la plus faible possible.

Chez les patients âgés, la chlortalidone est éliminée plus lentement que chez les adultes jeunes en bonne santé, bien qu'il n'y ait aucune différence en ce qui concerne la résorption. Par conséquent, un contrôle médical strict est indispensable lorsque l'on traite des patients d'âge avancé par la chlortalidone.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, il est également recommandé d'utiliser la dose standard efficace la plus faible possible. L'Hygroton et les diurétiques thiazidiques perdent leur effet diurétique lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Population pédiatrique

Utiliser la dose efficace la plus faible possible. On a fait état d'une dose initiale de 0,5-1 mg/kg/48 heures et d'une dose maximale de 1,7 mg/kg/48 heures.

Mode d'administration

Il est conseillé d'administrer le produit en une seule prise, chaque jour ou tous les deux jours, le matin et avec des aliments.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres sulfamidés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Anurie, insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et insuffisance hépatique grave.

Hypokaliémie résistante, ou états induisant une augmentation de la perte de potassium, hyponatrémie et hypercalcémie.

Hyperuricémie symptomatique (antécédents de goutte ou de calculs d'acide urique).

Hypertension de la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'Hygroton doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée ou chez ceux qui souffrent d'une affection hépatique évolutive, les perturbations minimales de l'équilibre hydro-électrolytique dues aux diurétiques thiazidiques pouvant précipiter un coma hépatique, surtout en cas de cirrhose du foie (voir « Contre-indications »).

Électrolytes

Le traitement par diurétiques thiazidiques a été associé à des troubles électrolytiques tels l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie et l'hyponatrémie. L'hypokaliémie peut sensibiliser le cœur ou accroître sa réaction aux effets toxiques de la digitale.

Comme c'est le cas pour tous les diurétiques thiazidiques, la kaliurèse induite par l'Hygroton est dose-dépendante et varie d'un patient à l'autre. Avec une dose de 25 à 50 mg par jour, la diminution du taux sérique de potassium est en moyenne de 0,5 mmol/l. En cas de traitement chronique, il convient de mesurer la kaliémie au début du traitement et après 3 à 4 semaines. Ensuite, si le bilan potassique n'est pas perturbé par d'autres facteurs (p.ex. vomissements, diarrhée, modifications de la fonction rénale), les contrôles ne doivent être répétés que tous les 4 à 6 mois. Les dosages du potassium ne sont fiables que si l'on utilise du plasma frais, transporté dans de bonnes conditions (risque d'artéfact, hyperkaliémie en cas de refroidissement).

Si nécessaire, l'Hygroton peut être associé à des suppléments potassiques oraux ou à un diurétique d'épargne potassique (p.ex. le triamtérène). En cas de traitement combiné, la kaliémie doit être contrôlée. Si une hypokaliémie s'accompagne de symptômes cliniques (p.ex. faiblesse musculaire, parésie et modifications de l'ECG), il faut interrompre l'administration de l'Hygroton.

Il faudra éviter d'associer l'Hygroton à un sel potassique ou à un diurétique d'épargne potassique chez les patients qui prennent également des inhibiteurs de l'ECA ou de l'angiotensine II.

Il est particulièrement recommandé de contrôler les électrolytes sériques chez le sujet âgé, chez les patients ascitiques par suite d'une cirrhose hépatique et chez les patients présentant un œdème dû à un syndrome néphrotique. Dans ce dernier cas, l'Hygroton ne peut être administré que sous contrôle strict, et uniquement chez des patients avec kaliémie normale et sans symptômes de déplétion volumique.

Effets métaboliques

L'Hygroton peut faire augmenter les taux sériques d'acide urique, mais un traitement chronique par chlortalidone donne rarement lieu à des crises de goutte.

Bien que l'Hygroton puisse avoir un effet néfaste sur la tolérance au glucose, l'apparition de diabète pendant un traitement par chlortalidone est très rare. Une attention particulière est requise chez les diabétiques, en raison de la possibilité d'hyperglycémie. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de réadapter la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux.

On a fait état d'une augmentation légère et partiellement réversible des taux plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides ou de LDL-cholestérol chez des patients en traitement prolongé par diurétiques thiazidiques ou apparentés. L'importance clinique de cette observation fait l'objet de discussions.

On ne peut utiliser l'Hygroton comme médicament de première ligne chez les patients atteints de diabète avéré ou chez les patients traités pour hypercholestérolémie (régime ou association régime-médicament(s)).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes sont notamment une réduction soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et apparaissent typiquement dans les quelques heures à semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut induire une perte de vision permanente. Le tout premier traitement consiste à interrompre au plus vite l'administration d'hydrochlorothiazide. Des interventions médicales ou chirurgicales urgentes peuvent

s'avérer nécessaires s'il est impossible de maîtriser la pression intraoculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline peuvent constituer un facteur de risque d'apparition de glaucome aigu à angle fermé.

Autres effets

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est renforcé par les substances qui augmentent l'activité rénine plasmatique (diurétiques). Par conséquent, il faut être très prudent avec la posologie lorsque l'on ajoute un inhibiteur de l'ECA ou de l'angiotensine II à un diurétique (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'Hygroton peut être associé à tous les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension, dont il potentialise l'action. On peut également l'associer aux médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'administration de chlortalidone peut affecter l'action des médicaments suivants :

Sels de lithium : Les diurétiques peuvent réduire l'excrétion de lithium et donc augmenter son taux plasmatique. Comme les diurétiques augmentent les taux sanguins en lithium, la lithiémie doit être contrôlée chez les patients sous lithium traités simultanément par l'Hygroton. En cas de polyurie induite par le lithium, les diurétiques peuvent exercer un effet antidiurétique paradoxal.

Bloqueurs neuromusculaires dérivés du curare : L'hypokaliémie induite par les diurétiques renforce l'action de blocage neuromusculaire des dérivés du curare.

Antihypertenseurs : L'action des médicaments antihypertenseurs peut être renforcée par les diurétiques (p.ex. guanéthidine, méthylidopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'ECA).

L'association de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une hypotension grave. Il est recommandé de réduire la posologie de l'Hygroton ou d'en interrompre l'administration 2 à 3 jours avant de commencer un traitement par un inhibiteur de l'ECA et/ou de commencer ce traitement avec une dose faible de l'inhibiteur de l'ECA.

Antidiabétiques : Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de réajuster la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux, du fait d'un risque de réduction de l'effet hypoglycémique, provoquée par la réduction possible de la production d'insuline par le pancréas à cause de l'effet hypokaliémiant.

Digitaline : Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par les thiazides peut favoriser le développement d'arythmies provoquées par les digitaliques (voir également « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Allopurinol : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque d'effets indésirables provoqués par l'amantadine.

Diazoxide : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'effet hyperglycémiant de la diazoxide.

Agents cytotoxiques : L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut ralentir l'élimination rénale des produits cytotoxiques (p.ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et renforcer leurs effets myélosuppresseurs.

Vitamine D ou sels calciques : L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques et de vitamine D ou de sels calciques peut renforcer l'augmentation du calcium sérique, du fait d'une inhibition de l'excrétion d'urine.

L'action de la chlortalidone peut être affectée par l'administration des médicaments suivants :

Corticostéroïdes, ACTH, agonistes- β_2 , amphotéricine et carbénoxolone : L'effet hypokaliémiant des diurétiques peut être renforcé par les corticostéroïdes, l'ACTH, les agonistes- β_2 , l'amphotéricine et la carbénoxolone.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (p.ex. indométacine) : L'administration simultanée de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens peut diminuer l'effet diurétique et antihypertenseur des diurétiques. De rares rapports font état d'une aggravation de la fonction rénale chez des patients prédisposés.

Agents anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène) : La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par les anticholinergiques (p.ex. atropine, bipéridène), vraisemblablement par suite d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et d'un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique.

Résines échangeuses d'anions (p.ex. cholestyramine) : L'absorption des diurétiques thiazidiques est altérée en présence de résines échangeuses d'anions telle la cholestyramine. Par conséquent, on peut s'attendre à une diminution de leur activité pharmacologique.

Ciclosporine : L'administration concomitante de ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

Anticoagulants oraux : Par analogie avec tous les autres diurétiques, il convient de signaler une diminution de l'effet anticoagulant des anticoagulants oraux lors d'association avec Hygroton.

Kétansérine : La prise concomitante de kétansérine augmente le risque d'hypokaliémie et de prolongation de l'intervalle QT.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Hygroton est contre-indiqué pour le traitement de l'hypertension au cours de la grossesse. Comme les autres diurétiques, l'Hygroton peut induire une hypoperfusion placentaire. Les thiazidiques et diurétiques apparentés pénètrent dans la circulation fœtale et peuvent provoquer un désordre électrolytique. Une thrombocytopénie néonatale a été observée avec les thiazidiques et diurétiques apparentés.

Allaitement

La chlortalidone passe dans le lait maternel. Pour des raisons de sécurité, on ne doit pas l'utiliser pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'Hygroton peut affecter le pouvoir de réaction du patient, surtout en début de traitement. Il faut en tenir compte chez les patients qui conduisent un véhicule ou qui utilisent des machines.

4.8. Effets indésirables

Les réactions indésirables à Hygroton suivantes, établies à partir de plusieurs sources, y compris l'expérience après la mise sur le marché, sont listées suivant les classes de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les réactions indésirables au médicament sont classées par fréquence, les plus fréquentes venant en premier. Dans chaque groupe de fréquences, les réactions indésirables au médicament sont classées par ordre de gravité décroissante. Par ailleurs, la catégorie de fréquence correspondant à chaque réaction indésirable au médicament est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, éosinophilie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	hypersensibilité à la chlortalidone, à d'autres dérivés des sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	surtout avec les doses élevées : hypokaliémie, hyperuricémie et augmentation de la lipidémie
	Fréquent	hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, baisse de l'appétit
	Rare	hypercalcémie, glycosurie, contrôle inadapté du diabète sucré, goutte
	Très rare	alcalose hypochlorémique
Affections du système nerveux	Fréquent	vertiges
	Rare	paresthésie, maux de tête
Affections oculaires	Rare	troubles de la vision

	Fréquence indéterminée	épanchement chorôïdien, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	Rare	arythmie
Affections vasculaires	Fréquent	hypotension orthostatique, susceptible d'être aggravée par l'alcool, les anesthésiants ou les sédatifs
	Très rare	vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	œdème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	gêne abdominale légère
	Rare	légère nausée, vomissements, douleur abdominale, constipation, diarrhée
	Très rare	pancréatite
Affections hépatobiliaires	Rare	cholestase intrahépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	urticaire et autres formes d'éruptions cutanées
	Rare	photosensibilisation
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	troubles de l'érection

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas d'intoxication par surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : étourdissements, nausées, somnolence, hypovolémie, hypotension et troubles électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de crampes musculaires.

Traitement

Induction de vomissement ou lavage gastrique et administration de charbon adsorbant si le patient est conscient. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer des liquides et des électrolytes par voie intraveineuse. En cas de surdosage grave, il est conseillé d'hospitaliser le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : diurétique de type thiazidique, code ATC : C03BA04

La chlortalidone, principe actif de l'Hygroton, est un diurétique apparenté aux benzothiadiazines (thiazides) et caractérisé par une longue durée d'action.

Mécanisme d'action

Les thiazides et les diurétiques apparentés agissent surtout au niveau du tube distal du rein (partie contournée proximale) où ils inhibent la réabsorption du NaCl (en antagonisant le co-transporteur Na^+Cl^-) et où ils favorisent la réabsorption de Ca^{++} (par un mécanisme encore inconnu).

L'apport accru de Na^+ et d'eau au tubule cortical et/ou l'augmentation du flux induisent une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion de K^+ et de H^+ . L'élimination rénale de Mg^{++} est également augmentée.

Chez des sujets présentant une fonction rénale normale, la diurèse est déjà induite avec une dose de 12,5 mg d'Hygroton. L'augmentation de l'excrétion urinaire de Na^+ et Cl^- qui en résulte et l'augmentation moins marquée de la concentration urinaire en K^+ dépendent de la dose et s'observent également chez les patients œdémateux. L'effet diurétique débute après 2 à 3 heures, atteint un maximum après 4 à 24 heures et peut persister jusqu'à 2 à 3 jours.

Effets pharmacodynamiques

Au début, la diurèse induite par les thiazides entraîne une diminution du volume plasmatique, du débit cardiaque et de la tension artérielle. Le système rénine-angiotensine-aldostérone peut être activé.

Chez les patients hypertendus, la chlortalidone induit une baisse tensionnelle progressive. Lors d'administration continue, l'effet hypotenseur se maintient, vraisemblablement suite à une diminution de la résistance périphérique. Le débit cardiaque revient aux valeurs préthérapeutiques, le volume plasmatique reste légèrement réduit et l'activité rénine plasmatique peut être élevée.

En cas d'administration chronique, l'effet antihypertenseur de l'Hygroton dépend de la dose, pour des doses comprises entre 12,5 et 50 mg par jour. Avec des doses supérieures à 50 mg, on obtient parfois de meilleurs résultats, mais les complications métaboliques sont plus nombreuses.

Efficacité et sécurité cliniques

Comme avec d'autres diurétiques, l'Hygroton administré en monothérapie permet d'obtenir un contrôle tensionnel chez près de la moitié des patients atteints d'hypertension légère à modérée. En général, les patients âgés et les gens de couleur réagissent bien aux diurétiques donnés en traitement primaire. Des essais cliniques randomisés ont montré que le traitement de l'hypertension ou de l'hypertension à prédominance systolique par diurétiques à faibles doses, y compris la chlortalidone, chez les personnes âgées diminue la morbidité et la mortalité liées aux affections cérébrovasculaires (AVC), coronaires et cardiovasculaires dans leur ensemble.

L'association à d'autres antihypertenseurs augmente l'effet hypotenseur. On peut obtenir ainsi une diminution supplémentaire de la tension artérielle chez un grand nombre de patients qui ne répondent pas à une monothérapie.

Parce qu'ils réduisent l'excrétion de Ca^{++} , les diurétiques thiazidiques, y compris l'Hygroton, ont été utilisés pour prévenir la formation de calculs rénaux récurrents d'oxalate de calcium. De plus, la perte osseuse était réduite chez les femmes âgées.

Les diurétiques thiazidiques se sont avérés utiles dans le diabète insipide néphrogénique. Le mécanisme d'action n'a pas été élucidé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité d'une dose de 50 mg d'Hygroton administrée par voie orale est d'environ 64 %, les pics de concentration s'observant après 8 à 12 heures. Avec des doses de 25 et 50 mg, les valeurs de C_{max} sont en moyenne de 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (= 4,4 $\mu\text{mol/l}$) et 3,2 $\mu\text{g/ml}$ (= 9,4 $\mu\text{mol/l}$) respectivement. Avec des doses allant jusqu'à 100 mg, on observe une augmentation proportionnelle des surfaces sous la courbe des concentrations. Après administration répétée de doses journalières de 50 mg, les taux sanguins à l'équilibre, mesurés à la fin de l'intervalle posologique de 24 heures, de 7,2 $\mu\text{g/ml}$ (= 21,2 $\mu\text{mol/l}$) en moyenne, sont atteints après 1 à 2 semaines.

Distribution

Dans le sang, seule une faible fraction de la chlortalidone se retrouve à l'état libre en raison d'une forte accumulation dans les érythrocytes et d'une forte liaison aux protéines plasmatiques. Du fait de cette affinité élevée pour l'anhydrase carbonique des érythrocytes, environ 1,4 % seulement de la quantité totale de chlortalidone, présente dans le sang total, se retrouve dans le plasma pendant la phase d'équilibre lors de traitement par des doses de 50 mg. In vitro, la liaison de la chlortalidone aux protéines plasmatiques est d'environ 76 %, l'albumine constituant la principale protéine de liaison.

La chlortalidone traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Chez des mères qui recevaient 50 mg de chlortalidone par jour avant et après l'accouchement, on a retrouvé dans le sang fœtal des taux de chlortalidone représentant 15 % de ceux présents dans le sang maternel. Les taux de chlortalidone dans le liquide amniotique et le lait maternel représentaient ± 4 % des taux sanguins maternels.

Biotransformation

La métabolisation et l'excrétion hépatique dans la bile représentent un processus d'élimination négligeable. Dans les 120 heures, environ 70 % d'une dose administrée sont éliminés dans l'urine et dans les fèces, principalement sous forme non métabolisée.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la chlortalidone à partir du sang total et du plasma est en moyenne de 50 heures. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée lors d'administration chronique. La plus grande partie d'une dose résorbée est éliminée par les reins, avec une clairance plasmatique qui est habituellement de 60 ml/min.

Insuffisance rénale

Une atteinte de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la chlortalidone, parce que le principal facteur limitant l'élimination du sang ou du plasma est très

vraisemblablement son affinité pour l'anhydrase carbonique érythrocytaire. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

Personnes âgées

Chez les patients âgés, l'élimination de la chlortalidone est plus lente que chez les jeunes adultes en bonne santé, bien que l'absorption soit la même. Par conséquent, une surveillance médicale étroite est indiquée dans le traitement de patients d'âge avancé avec la chlortalidone.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité reproductive

Des études de tératogénicité chez les souris, les rats, les hamsters et les lapins n'ont révélé aucun potentiel tératogène lors de l'administration de doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique (jusqu'à 500 fois la dose clinique). Une augmentation du nombre de résorptions a été observée lors d'une étude sur les souris à une dose 50 fois supérieure à la dose clinique ; cependant, cet effet n'a pas été observé au cours de 3 autres études chez les souris à des doses similaires. Une augmentation de la toxicité embryo-fœtale en présence de toxicité maternelle a été rapportée au cours d'une étude sur les rats en commençant à une dose correspondant à 19 fois la dose clinique ; cependant, aucun constat similaire n'a été rapporté au cours d'autres études conduites chez les rats, même à des doses supérieures.

Mutagénicité

Les tests d'induction de mutation génétique réalisés avec des cultures de bactéries ou de cellules de mammifère ont fourni des résultats négatifs. Des anomalies chromosomiques ont été observées *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à des doses hautement cytotoxiques. Cependant, aucun signe d'induction de dommage chromosomique n'a été observé, que ce soit lors de tests relatifs à la possibilité d'induction de réparation de l'ADN sur des cellules hépatiques de rats, ou lors de tests relatifs à la possibilité d'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris ou le foie des rats. Par conséquent, les résultats observés sur les cellules CHO sont considérés comme liés à la cytotoxicité et non à la génotoxicité. La conclusion établie est par conséquent qu'il n'existe aucun risque mutagène associé à la chlortalidone chez les humains.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme sur la carcinogenèse n'a été réalisée avec la chlortalidone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, oxyde de fer (E172), stéarate de magnésium, amidon de maïs, carmellose sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 30 et 100 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Amdipharm Limited
Temple Chambers – 3 Burlington Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE128301

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 août 1984
Date de dernier renouvellement : 2 août 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2020
Date d'approbation du texte : 08/2020