

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HYGROTON 50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg chloortalidon.

Hulpstof met bekend effect: natrium carmellose
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Arteriële hypertensie, essentieel of nefrogeen of uitsluitend systolisch; als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva.

Milde tot matig ernstige, stabiele, chronische hartdecompensatie (functionele klasse II, III).

Oedeem van specifieke oorsprong: ascites te wijten aan levercirrose, bij gestabiliseerde en van dichtbij geobserveerde patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zoals dit het geval is met alle diuretica, moet de therapie ingesteld worden met de laagst mogelijke dosis, die nadien moet aangepast worden aan de reactie van de patiënt, ten einde een maximum aan therapeutische voordelen te koppelen aan een minimum van ongewenste effecten.

- ***Volwassenen***

Arteriële hypertensie

Starten met 25 mg per dag, een dosis die bij de meeste patiënten een antihypertensief effect geeft.

Pas na 3 tot 4 weken heeft de gegeven dosis zijn volledige doeltreffendheid bereikt. Indien met 25 mg of 50 mg per dag geen voldoende bloeddrukdaling wordt bereikt, dient men Hygroton te combineren met andere antihypertensiva zoals bètablokkers of ACE-remmers (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - *andere effecten*").

Stabiele, chronische hartdecompensatie (functionele klasse II/III)

De aanbevolen startdosis bedraagt 25-50 mg/dag. In ernstige gevallen, mag de dosis verhoogd worden tot 100-200 mg/dag. Als onderhoudsdosis moet de laagst werkzame dosis toegediend worden, namelijk 25-50 mg per dag of om de 2 dagen. In geval van onvoldoende resultaat mag men combineren met digitalisglycosiden, een ACE-remmer of beide.

Oedeem van specifieke oorsprong: ascites te wijten aan levercirrose.

Kortdurende toediening van de laagst mogelijke actieve dosis, die proefondervindelijk moet bepaald worden. Het is aangeraden een dosis van 50 mg per dag niet te overschrijden.

- ***Speciale populaties***

Ouderen

Bij oudere patiënten is het eveneens aangeraden de laagst mogelijke doeltreffende standaarddosis te gebruiken.

Bij oudere patiënten wordt chloortalidon trager geëlimineerd dan bij jonge gezonde volwassenen, al bestaat er geen enkel verschil in resorptie. Bijgevolg is een strikte medische controle onontbeerlijk wanneer men patiënten op gevorderde leeftijd behandelt met chloortalidon.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie is het eveneens aangeraden de laagst mogelijke doeltreffende standaarddosis te gebruiken. Hygroton en thiazidediuretica verliezen hun diuretisch effect wanneer de creatinineklaring lager ligt dan 30 ml/min.

Pediatrische patiënten

Gebruik de laagst mogelijke actieve dosis. Er wordt melding gemaakt van een startdosis van 0,5-1 mg/kg/48u en van een maximumdosis van 1,7 mg/kg/48 uur.

Wijze van toediening

Er wordt aangeraden het product in één enkele dosis toe te dienen, per dag of om de twee dagen, 's ochtends en met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Anurie, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) en ernstige leverinsufficiëntie.

Resistente hypokaliëmie of aandoeningen die gepaard gaan met een toename van kaliumverlies, hyponatriëmie en hypercalciëmie.

Symptomatische hyperurikemie (antecedenten van jicht of urinezuurgruis).

Zwangerschapshypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hygroton moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met aangetaste leverfunctie of met een evolutieve leveraandoening, vermits minieme verstoringen van het hydro-elektrolytisch evenwicht door gebruik van thiazidediuretica een levercoma kunnen uitlokken, vooral in geval van levercirrose (zie "Contra-indicaties").

Elektrolyten

De behandeling met thiazidediuretica gaat gepaard met elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie en hyponatriëmie. Hypokaliëmie kan het hart sensibiliseren of de kans op digitalisintoxicatie vergroten.

Zoals voor alle thiazidediuretica, is de kaliurese veroorzaakt door Hygroton dosisafhankelijk en varieert ze van de ene patiënt tot de andere. Met een dosis van 25 à 50 mg per dag, bedraagt de vermindering van de kalium serumspiegels gemiddeld 0,5 mmol/l. In geval van chronische behandeling, is het aangeraden de kaliëmie te bepalen bij het begin van de

behandeling en na 3 à 4 weken. Als de kaliumbalans vervolgens niet verstoord wordt door andere factoren (b.v. braken, diarree, wijzigingen van de nierfunctie), moeten de controles enkel nog om de 4 à 6 maanden uitgevoerd worden. Kaliumbepalingen zijn alleen betrouwbaar bij vers plasma dat in goede omstandigheden werd getransporteerd (risico van artefact, hyperkaliëmie bij onderkoeling).

Indien nodig kan Hygroton gecombineerd worden met orale kaliumsupplementen of met een kaliumsparend diureticum (bv. Triamteren). In geval van een combinatiebehandeling, moet de kaliëmie gecontroleerd worden. Als een hypokaliëmie gepaard gaat met klinische symptomen (bv. spierzwakte, parese, wijzigingen in het ECG), moet men de toediening van Hygroton stopzetten.

Men mag Hygroton niet combineren met een kaliumzout of met een kaliumsparend diureticum bij patiënten die ook ACE-remmers of angiotensine II-blokkers nemen.

Het is ten zeerste aangeraden de serumelektrolyten te controleren bij ouderen, bij patiënten met ascites als gevolg van levercirrose en bij patiënten met oedeem te wijten aan nefrotisch syndroom. In dit laatste geval mag Hygroton slechts onder streng toezicht worden gebruikt, en enkel bij patiënten met een normale kaliëmie en zonder symptomen van volumedepletie.

Metabole effecten

Hygroton kan de serumspiegels van urinezuur doen toenemen, maar een chronische behandeling met chloortalidon leidt zelden tot jichtaanvallen.

Hoewel Hygroton een ongunstige invloed heeft op de glucosetolerantie is er zeer zelden diabetes opgetreden onder chloortalidon-behandeling. Speciale aandacht is vereist voor diabetici, gezien de mogelijkheid van hyperglykemie. Het kan in sommige gevallen nodig blijken over te gaan tot een nieuwe aanpassing van de dosering van insuline en van orale antidiabetica.

Er werd melding gemaakt van lichte en gedeeltelijk reversibele verhoogde plasmaspiegels van het totaal cholesterol, van de triglyceriden of van het LDL-cholesterol bij patiënten onder langdurige behandeling met thiazidediuretica en met thiazide verwante diuretica. Het klinisch belang van deze bevinding is vatbaar voor discussie.

Hygroton mag niet gebruikt worden als eerstelijns geneesmiddel bij patiënten met vastgestelde diabetes mellitus, noch bij deze behandeld voor hypercholesterolemie (dieet of combinatie dieet-geneesmiddel(en)).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. De symptomen omvatten een acute afname van de gezichtsscherpte of pijn aan de ogen en doen zich typisch voor binnen enkele uren tot weken na het begin van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is de behandeling met hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Dringend medisch of chirurgisch ingrijpen kan nodig zijn als de intra-oculaire druk niet onder controle te krijgen is. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontstaan van acuut geslotenkamerhoekglaucoom.

Andere effecten

Het antihypertensief effect van ACE-remmers of angiotensine II-receptorblokkers wordt versterkt door substanties die de plasma renine activiteit verhogen (diuretica). Er moet bijgevolg zeer voorzichtig worden omgegaan met de dosering indien een ACE-remmer of angiotensine II-blokkers toegevoegd worden aan een diureticum (zie "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hygroton mag gecombineerd worden met alle antihypertensiva op voorwaarde dat de werking wordt gepotentialiseerd. Men mag het eveneens combineren met geneesmiddelen ter behandeling van hartinsufficiëntie.

De toediening van chloortalidon kan de werking van de volgende geneesmiddelen beïnvloeden:

Lithiumzouten: diuretica kunnen de lithiumafscheiding verminderen en daardoor de plasmaconcentraties ervan verhogen. Aangezien diuretica de lithiumbloedspiegels verhogen, moeten de lithiumconcentraties bepaald worden bij patiënten die lithium innemen in combinatie met Hygroton. In geval van polyurie door lithium, kunnen de diuretica een paradoxaal antidiuretisch effect gaan uitoefenen.

Curare-achtige neuromusculaire blokkers: hypokaliëmie geïnduceerd door diuretica kan de neuromusculair blokkerende werking van curare-achtige stoffen versterken.

Antihypertensiva: de werking van antihypertensiva kan worden versterkt door diuretica (bv. guanetidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumantagonisten, ACE-remmers).

Combinatie van diuretica en ACE-remmers kan aanleiding geven tot ernstige hypotensie. Het is aan te raden de dosis Hygroton te verlagen of de toediening ervan stop te zetten 2 tot 3 dagen alvorens te starten met een behandeling met een ACE-remmer en/of deze behandeling te beginnen met een lage dosis van ACE-remmers.

Antidiabetica: het kan in sommige gevallen nodig zijn de dosering van insuline en van orale antidiabetica opnieuw aan te passen en dit omwille van het risico op afname van het hypoglykemisch effect, veroorzaakt door de mogelijke afname van de insulineafgifte door de pancreas omwille van het hypokaliëmisches effect.

Digitalis: hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaakt door thiaziden kan het optreden in de hand werken van door digitalis veroorzaakte hartaritmieën (zie ook "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Allopurinol: de gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de frequentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol vergroten.

Amantadine: de gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de kans op ongewenste effecten door amantadine vergroten.

Diazoxide: de gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan het glucoseverhogend effect van diazoxide vergroten.

Cytotoxische middelen: de gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de eliminatie via de nieren van cytotoxische producten (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) vertragen en hun myelosuppressie versterken.

Vitamine D of calciumzouten: de gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en vitamine D of calciumzouten kan een stijging van het serumcalcium in de hand werken. Dit wordt veroorzaakt door een remming van de urineafscheiding.

De werking van chloortalidon kan worden beïnvloed door de toediening van de volgende geneesmiddelen:

Corticosteroiden, ACTH, β_2 -agonisten, amfotericine en carbenoxolon: de hypokaliëmie effecten van diuretica kunnen worden versterkt door corticosteroiden, ACTH, β_2 -agonisten, amfotericine en carbenoxolon.

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bv. indometacine): gelijktijdige toediening van sommige niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen kan de diuretische en antihypertensieve werking van diuretica verminderen. In zeer zeldzame rapporten meldt men een verslechtering van de nierfunctie bij hiertoe voorbeschikte patiënten.

Anticholinergica (bv. atropine, biperiden): de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica kan vergroot worden door anticholinergica (bv. atropine, biperideen), waarschijnlijk als gevolg van een vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en een vertraging van de maaglediging.

Anionwisselaars (zoals cholestyramine): de resorptie van thiazidediuretica wordt aangetast in aanwezigheid van anionwisselaars zoals colestyramine. Men kan dan ook een vermindering van hun farmacologische activiteit verwachten.

Ciclosporine: de gelijktijdige toediening van ciclosporine kan de kans op hyperurikemie en complicaties van het type jicht doen toenemen.

Orale anticoagulantia: naar analogie met alle andere diuretica, moet men er op wijzen dat het anticoagulerend effect van orale anticoagulantia vermindert in combinatie met Hygroton.

Ketanserine: de gelijktijdige inname van ketanserine verhoogt het risico op hypokaliëmie en verlenging van het QT-interval.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hygroton is gecontra-indiceerd voor hypertensie tijdens de zwangerschap.

Net zoals andere diuretica kan Hygroton een placentaire hypoperfusie veroorzaken. Thiaziden en aanverwante diuretica dringen door in de bloedsomloop van de foetus en kunnen een verstoring van de elektrolyten veroorzaken. Bij thiaziden en aanverwante diuretica werd een neonatale trombocytopenie waargenomen.

Borstvoeding

Chloortalidon gaat over in de moedermelk. Om veiligheidsredenen dient men het niet te gebruiken tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hygroton kan, vooral in het beginstadium van de behandeling, het reactievermogen van de patiënt aantasten. Hiermee dient rekening gehouden te worden door patiënten die een voertuig besturen of die machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende ongewenste geneesmiddelreacties zijn afkomstig van verschillende bronnen, waaronder ervaring na het op de markt brengen van Hygroton. Ze worden vermeld volgens de standaard MeDRA-systeemorgaanklasse. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de geneesmiddelreacties gerangschikt volgens frequentie; de vaakst voorkomende frequentie wordt het eerst vermeld. Bij elke frequentie wordt er ook mate van ernst vermeld. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke geneesmiddelreactie is gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MeDRA-systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Zelden	trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheid aan chloortalidon, andere sulfonamidederivaten of een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1
Voedingsstofwisselingsstoornissen en	Zeer vaak	vooral bij hoge doses: hypokaliëmie, hyperurikemie en toename van lipidemie
	Vaak	hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hyperglycemie, verminderde eetlust
	Zelden	hypercalciëmie, glycosurie, onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, jicht
	Zeer zelden	hypochloremische alkalose
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid
	Zelden	paresthesieën, hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zelden	gezichtsstoornissen
	Niet bekend	chloroïdale effusie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	aritmie
Bloedvataandoeningen	Vaak	orthostatische hypotensie die mogelijk verergert in combinatie met alcohol, anesthetica of sedativa
	Zeer zelden	vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	niet-cardiogeen longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	licht ongemak in de buik
	Zelden	lichte misselijkheid, braken, buikpijn, constipatie, diarree
	Zeer zelden	pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	intrahepatische cholestase, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	urticaria en andere vormen van huiduitslag
	Zelden	reactie van fotosensibilisatie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	tubulo-interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	erectiestoornissen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij intoxicatie door overdosering kunnen volgende symptomen optreden: sufheid, nausea, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie en elektrolytstoornissen gepaard gaand met hartaritmieën en spierkrampen.

Behandeling

Braakinductie of maagspoeling en toediening van actieve kool indien de patiënt bewust is. Toediening, langs intraveneuze weg, van vocht en elektrolyten kan aangewezen zijn. Bij ernstige overdosering is ziekenhuisopname aan te raden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: diureticum van het thiazidetype, ATC-code: C03BA04

Chloortalidon, het werkzaam bestanddeel van Hygroton, is een diureticum dat verwant is aan de benzothiadiazinen (thiaziden) en gekenmerkt door een langdurige werking.

Werkingsmechanisme

De thiaziden en de hieraan verwante diuretica zijn vooral werkzaam ter hoogte van de distale niertubulus (proximaal lissvormig gedeelte) waar ze de reabsorptie van NaCl (door antagonisering van de co-transporteur Na^+Cl^-) inhiberen en waar ze de reabsorptie van Ca^{++} bevorderen (via een nog ongekend mechanisme).

De toegenomen aanvoer van Na^+ en water in de tubulus corticalis en/of de stijging van de bloedstroom veroorzaken een stijging van de secretie en excretie van K^+ en H^+ . Ook de renale Mg^{++} -excretie verhoogt.

Bij patiënten met een normale nierfunctie, begint de diurese reeds bij een dosis van 12,5 mg Hygroton. De hieruit resulterende toename van urinaire Na^+ en Cl^- -excretie en de minder grote stijging van de urinaire K^+ -concentratie zijn dosisafhankelijk en komen eveneens voor bij oedemateuze patiënten. Het diuretisch effect treedt op na 2 à 3 uur, is maximaal na 4 à 24 uur en kan tot 2 à 3 dagen aanhouden.

Farmacodynamische effecten

In het begin veroorzaakt de diurese door thiaziden een daling van het plasmavolume, het hartdebiet en van de bloeddruk. Het renine-angiotensine-aldosteron-systeem kan geactiveerd worden.

Bij hypertensiepatiënten veroorzaakt chloortalidon een geleidelijke bloeddrukdaling. Bij continue toediening blijft het antihypertensief effect behouden, waarschijnlijk ten gevolge van een verminderde perifere weerstand. Het hartdebiet bereikt opnieuw de pretherapeutische waarden, het plasmavolume blijft lichtjes verminderd en de renine-activiteit in het plasma kan stijgen.

In geval van toediening op lange termijn, wordt het antihypertensief effect van Hygroton dosisafhankelijk, voor doses tussen 12,5 en 50 mg per dag. Met doses hoger dan 50 mg bereikt men soms betere resultaten, maar de metabolische complicaties zijn in dit geval talrijker.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Net zoals met andere diuretica, kan men door toediening van Hygroton in monotherapie de bloeddruk onder controle krijgen bij zowat de helft van de patiënten met lichte of matige hypertensie. Over het algemeen reageren ouderen en kleurlingen goed op diuretica in een eerstelijnsbehandeling. Gerandomiseerde klinische studies hebben aangetoond dat de behandeling van hypertensie of hypertensie met systolische predominantie met kleine doses diuretica, waaronder ook chloortalidon, bij ouderen de morbiditeit en de mortaliteit door cerebrovasculaire (CVA), coronaire en cardiovasculaire aandoeningen als geheel vermindert.

De combinatie met andere antihypertensiva verhoogt het antihypertensief effect. Op die manier kan men een bijkomende bloeddrukdaling bekomen bij een groot aantal patiënten die niet reageren op monotherapie.

Thiazidediuretica, waaronder ook Hygroton, verminderen de Ca^{++} -excretie en worden daarom gebruikt om de chronische vorming van nierstenen van calciumoxalaat te voorkomen. Bovendien verminderde de botafbraak bij oudere vrouwen.

Thiazidediuretica zijn nuttig gebleken bij nefrogene diabetes insipidus. Het werkingsmechanisme werd nog niet opgehelderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van een dosis van 50 mg oraal toegediende Hygroton bedraagt ongeveer 64 %, de piekconcentraties treden op na 8 à 12 uur. Met doses van 25 en 50 mg, bedragen de waarden van de C_{max} gemiddeld respectievelijk 1,5 µg/ml (= 4,4 µmol/l) en 3,2 µg/ml (= 9,4 µmol/l). Met doses tot 100 mg, stelt men een proportionele stijging van de oppervlakte onder de curve van de concentraties vast. Na herhaalde toediening van dagelijkse doses van 50 mg, worden steady-state bloedspiegels bereikt van gemiddeld 7,2 µg/ml (= 21,2 µmol/l), na 1 à 2 weken bij meting op het einde van het doseringsinterval van 24 uur.

Distributie

In het bloed bevindt zich slechts een kleine fractie van de chloortalidon in steady-state omwille van een sterke accumulatie in de erythrocyten en een sterke binding met de plasmaproteïnen. Slechts 1,4 % van de totale hoeveelheid chloortalidon aanwezig in totaal bloed, bevindt zich in het plasma tijdens de steady-state fase van een behandeling met 50 mg doses. Dit is te wijten aan de hogergenoemde grote affiniteit voor de carbo-anhydrase van de erythrocyten. In vitro bedraagt de binding van chloortalidon met de plasmaproteïnen ongeveer 76 %, waarbij albumine het belangrijkste bindingsproteïne is.

Chloortalidon gaat door de placentabarrière en komt terecht in de moedermelk. Bij moeders die 50 mg chloortalidon per dag kregen voor en na de bevalling, vond men in het foetaal bloed chloortalidonspiegels terug gelijk aan 15 % van die van de moeder. De chloortalidonspiegels in het amnionvocht en de moedermelk bedroeg slechts ± 4 % van de bloedspiegels van de moeder.

Biotransformatie

De metabolisatie en de excretie door de lever in de gal vormen een verwaarloosbaar eliminatieproces. Binnen 120 uur wordt ongeveer 70 % van een toegediende dosis geëlimineerd in de urine en de faeces, vooral in niet-gemetaboliseerde vorm.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van chloortalidon vanaf de totale hoeveelheid bloed en plasma bedraagt gemiddeld 50 uur. De eliminatiehalfwaardetijd wordt niet gewijzigd bij chronische toediening. Het grootste gedeelte van een geresorbeerde dosis wordt geëlimineerd door de nieren, met een plasmaklaring die doorgaans 60 ml/min bedraagt.

Nierinsufficiëntie

Een aantasting van de nierfunctie heeft geen effect op de farmacokinetiek van chloortalidon, omdat de belangrijkste factor die de eliminatie vanuit het bloed of het plasma beperkt, waarschijnlijk zijn affiniteit voor de erythrocytaire carbo-anhydrase is. Bijgevolg is er geen enkele dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij oudere patiënten verloopt de eliminatie van chloortalidon trager dan bij gezonde jonge volwassenen; de absorptie blijft evenwel gelijk. Daarom is nauwgezet medisch toezicht geïndiceerd bij het behandelen van oudere patiënten met chloortalidon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Studies van de teratogeniciteit bij muizen, ratten, hamsters en konijnen vertoonden geen

teratogeen potentieel bij veelvouden van de klinische dosis (tot 500 keer de klinische dosis). Een toename van het aantal resorpties werd waargenomen in 1 studie bij muizen en met een dosis van 50 keer de klinische dosis; dit effect werd echter niet waargenomen in 3 andere studies met muizen en met dezelfde dosis. Bij ratten met een dosisniveau dat overeenkomt met 19 keer de klinische dosis werd een toegenomen embryofetale toxiciteit waargenomen bij gevallen van toxiciteit bij de moeder; vergelijkbare bevindingen konden echter niet worden gemeld in andere studies bij ratten, zelfs niet bij hogere dosisniveaus.

Mutagenese

Tests voor inductie van genenmutaties bij bacteriën of bij gekweekte zoogdiercellen leverden negatieve resultaten op. Bij sterk cytotoxische dosissen werden chromosomale afwijkingen vastgesteld bij gekweekte ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO). Er kon echter geen evidentie worden vastgesteld voor de inductie van chromosoombeschadiging, noch bij middel van tests in verband met mogelijke inductie van DNA herstel in levercellen van ratten, noch bij middel van tests in verband met een mogelijke inductie van micronuclei in het beendermerg van muizen of in de lever van ratten. Bijgevolg worden de resultaten in de CHO cellen meer in verband gebracht met cytotoxiciteit dan met genotoxiciteit. Hieruit wordt besloten dat er met chloortalidon bij de mens geen risico bestaat op mutagenese.

Carcinogeniciteit

Er zijn nog geen langetermijnstudies uitgevoerd over de carcinogenese van chloortalidon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumzuur, microkristallijn cellulose, ijzeroxide (E172), magnesiumstearaat, maïszetmeel, natrium carmellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten invloed van vocht bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 30 en 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amdipharm Limited
Temple Chambers – 3 Burlington Road
Dublin 4
Ierland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

BE128301

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 augustus 1984

Datum van laatste verlenging: 2 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2020