

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hygroton, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 50 mg chlortalidonu (*Chlortalidonum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze: monoterapia lub w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi
Łagodna do umiarkowanej, przewlekła, stabilna niewydolność serca – stopień II lub III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - NYHA

Obrzęki swoistego pochodzenia

- w następstwie niewydolności krążenia
- wodobrzusze spowodowane marskością wątroby u pacjentów stabilnych pod ścisłą kontrolą
- obrzęki w przebiegu zespołu nerczycowego

Nerkowa moczówka prosta

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tak, jak w przypadku wszystkich leków moczopędnych, leczenie należy rozpoczynać od zastosowania możliwie najmniejszej dawki. Dawkę tę należy ustalić na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta, tak by uzyskać maksymalne korzyści terapeutyczne podczas jednoczesnego ograniczania działań niepożądanych do minimum.

Zalecana dawka pojedyncza, podawana codziennie lub też co drugi dzień, powinna być przyjmowana rano z posiłkiem.

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się dawkę początkową 25 mg na dobę. Pełne działanie terapeutyczne podczas stosowania pojedynczej dawki występuje po 3 do 4 tygodni. Jeśli obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest niedostateczne podczas stosowania dawek 25 mg lub 50 mg na dobę, zaleca się zastosowanie leczenia skojarzonego z innymi lekami hipotensyjnymi (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca (II lub III stopień niewydolności)

Zalecana dawka początkowa wynosi od 25 mg do 50 mg na dobę; w ciężkich przypadkach dawka ta może być zwiększona od 100 mg do 200 mg na dobę. Przeciętna dawka podtrzymująca jest najniższą skuteczną dawką, np: dawka 25-50 mg podawana zarówno codziennie, jak i co drugi dzień. Jeśli reakcja pacjenta na leczenie jest niedostateczna, można zastosować dodatkowo glikozydy nasercowe

lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE – angiotensin converting enzyme) lub obie te grupy leków (patrz punkt 4.4).

Obrzęki swoistego pochodzenia (patrz punkt 4.1)

Najmniejszą skuteczną dawkę należy ustalić na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na lek i stosować ją tylko przez ograniczony czas. Nie należy przekraczać dawki 50 mg na dobę.

Nerkowa moczówka prosta

Dorośli – początkowo 100 mg dwa razy na dobę; dawka podtrzymująca – zazwyczaj 50 mg na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci

Najmniejszą skuteczną dawkę należy zastosować również u dzieci. Przykładowo, jako dawkę początkową stosowano 0,5-1 mg/kg mc./48 godzin, a jako maksymalną dawkę 1,7 mg/kg mc./48 godzin.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest standardowa, najmniejsza skuteczna dawka produktu leczniczego Hygroton (patrz punkt 5.2).

U pacjentów w podeszłym wieku wydalanie chlortalidonu przebiega wolniej niż u zdrowych młodych osób, chociaż wchłanianie ma taki sam przebieg. Dlatego należy uważnie obserwować pacjentów w podeszłym wieku, jeśli stosuje się u nich chlortalidon.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego Hygroton (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Hygroton i tiazydowe leki moczopędne tracą swoje właściwości moczopędne, gdy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min.

4.3. Przeciwwskazania

- Bezmocz, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min)
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Nadwrażliwość na chlortalidon i inne pochodne sulfonoamidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Oporna na leczenie hipokaliemia lub stany prowadzące do nasilenia utraty potasu, hiponatremia i hiperkalcemia.
- Objawowa hiperurykemia (skaza moczanowa lub obecność złogów kwasu moczowego w wywiadzie).
- Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.
- Jednoczesne stosowanie preparatów litu.
- Nieleczona choroba Addisona.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hygroton należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub postępującymi chorobami wątroby. Nawet małe zmiany dotyczące parametrów równowagi wodno-elektrolitowej, spowodowane działaniem tiazydowych leków moczopędnych, mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Elektrolity

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi jest związane z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak: hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia i hiponatremia.

Następstwem hipokaliemii jest zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca oraz nadmierna reakcja ze strony serca na toksyczne działanie glikozydów nasercowych.

Podobnie jak wszystkie diuretyki tiazydowe, zwiększone wydalanie potasu z moczem wywołane przez Hygroton jest zależne od dawki i jest zróżnicowane osobniczo. Dla dawki od 25 mg do 50 mg na dobę zmniejszenie stężenia potasu w surowicy wynosi przeciętnie 0,5 mmol/l. Podczas długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć na początku leczenia, a potem po 3 do 4 tygodniach. Następnie – jeżeli bilans gospodarki potasowej nie jest zaburzony przez dodatkowe czynniki (np: wymioty, biegunkę, zmianę czynności nerek, itp.) – kontrolę należy przeprowadzać co 4 do 6 miesięcy.

Jeśli zaistnieje konieczność, Hygroton można podawać jednocześnie z doustnymi preparatami uzupełniającymi stężenie potasu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. tiamteren). W przypadku leczenia skojarzonego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Jeżeli hipokaliemii towarzyszą objawy kliniczne (np. osłabienie siły mięśniowej, niedowład i zmiany w zapisie EKG), Hygroton należy odstawić.

Należy unikać skojarzonego podawania produktu leczniczego Hygroton i soli potasowej lub leków moczopędnych oszczędzających potas u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora AT₁ angiotensyny II.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów w surowicy jest szczególnie wskazane u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wodobrzuszem związanym z marskością wątroby oraz u pacjentów z obrzękami w przebiegu zespołu nerczycowego. W ostatnim przypadku Hygroton należy stosować tylko pod ścisłą kontrolą, u pacjentów z prawidłowym stężeniem potasu we krwi i bez objawów odwodnienia.

W czasie leczenia chlortalidonem sporadycznie obserwowano występowanie hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, osłabienie, postępująca dezorientacja, apatia).

Objawy dotyczące zaburzeń metabolicznych

Hygroton może być przyczyną zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy, jednakże w czasie długotrwałego leczenia rzadko obserwuje się napady dny moczanowej.

Cukrzyca występuje bardzo rzadko w czasie leczenia, jednak tolerancja na glukozę może ulec zmniejszeniu. Może wystąpić glukozuria.

Zgłaszano niewielkie i częściowo przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu u pacjentów w czasie długotrwałego leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Związek pomiędzy tymi wynikami a obrazem klinicznym jest obecnie przedmiotem dyskusji.

Nie należy stosować produktu leczniczego Hygroton jako leku pierwszego rzutu w długotrwałym leczeniu u pacjentów z cukrzycą lub u osób leczonych w związku z hipercholesterolemią (dieta lub leczenie skojarzone).

Inne objawy

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów AT₁ angiotensyny II potęgują czynniki zwiększające aktywność reninową osocza (leki moczopędne). Zaleca się zmniejszenie dawek leków moczopędnych lub ich odstawienie na 2 do 3 dni i (lub) rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami receptorów AT₁ angiotensyny II od małych dawek początkowych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przyjmowanie chlortalidonu może wpływać na działanie następujących leków:

Niedepolaryzujące środki zwiotczające, związki kuraropodobne: hipokaliemia wywołana przez leki moczopędne nasila działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających, związków kuraropodobnych.

Leki przeciwnadciśnieniowe: leki moczopędne nasilają działanie leków przeciwnadciśnieniowych (np: guanetydiny, metyldopy, β -adrenolityków, leków rozszerzających naczynia, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE).

Leki przeciwcukrzycowe: z powodu ryzyka ograniczenia działania hipoglikemizującego, spowodowanego przez możliwe ograniczenie wydzielania insuliny przez trzustkę, w związku z działaniem zmniejszającym stężenie potasu, może zaistnieć konieczność ponownego ustalania dawek insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych podczas leczenia produktem leczniczym Hygroton.

Glikozydy nasercowe: hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do pojawienia się arytmii wywołanej glikozydami nasercowymi (patrz punkt 4.4).

Allopurynol: jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Amantadyna: jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

Diazoksyd: jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może potęgować działanie hiperglikemizujące diazoksydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat): jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zmniejszać nerkowe wydalanie preparatów cytotoksycznych i nasilać ich działanie hamujące na szpik.

Witamina D lub sole wapniowe: podanie tiazydowych leków moczopędnych z witaminą D lub solami wapniowymi może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy z powodu zahamowania wydalania z moczem. Powstała hiperkalcemia jest zazwyczaj przemijająca, ale u pacjentów z nadczynnością przytarczyc może być utrzymująca się i objawowa (osłabienie, zmęczenie, jądłowstręt).

Na działanie chlortalidonu może wpływać podawanie następujących leków:

Glikokortykosteroidy, ACTH, agoniści receptora β_2 , amfoterycyna i karbenoksolon: glikokortykosteroidy, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), β_2 -mimetyki, amfoterycyna i karbenoksolon mogą nasilać obniżenie stężenia potasu przez leki moczopędne z ryzykiem wystąpienia zaburzeń serca i (lub) mięśni.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna): jednoczesne stosowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. indometacyny) może zmniejszać działanie moczopędne i hipotensyjne leków moczopędnych. Sporadyczne przypadki zaburzeń czynności nerek obserwowano również u pacjentów z predyspozycją do takich działań.

Leki cholinolityczne (np. atropina, biperyden): leki cholinolityczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych, najprawdopodobniej w wyniku osłabienia perystaltyki przewodu pokarmowego i spowolnienia szybkości opróżniania żołądka.

Żywiec jonowymienne (takie jak cholestyramina): wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych jest obniżone w obecności żywiec jonowowymiennych, takich jak cholestyramina. W takich przypadkach należy spodziewać się zmniejszenia działania farmakologicznego produktu leczniczego.

Cyklosporyna: jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko hiperurykarii i powikłań dnopodobnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chlortalidon jest przeciwwskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży.

Hygroton, podobnie jak inne leki moczopędne, może zmniejszać przepływ krwi przez łożysko. Tiazydowe leki moczopędne i pokrewne leki moczopędne przenikają do krążenia płodowego i mogą powodować zaburzenia elektrolitowe u płodu. Obserwowano przypadki: zahamowania czynności szpiku kostnego u płodu, żółtaczki u płodu oraz noworodka, małopłytkowości u noworodków, zależne od tiazydowych leków moczopędnych i pokrewnych leków moczopędnych.

Karmienie piersią

Chlortalidon przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hygroton, szczególnie na początku leczenia, może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, np. upośledzać reakcje.

4.8. Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane, pochodzące z wielu źródeł oraz obejmujące zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego Hygroton do obrotu, podano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W zakresie każdej klasyfikacji według układów i narządów działania niepożądane podano zgodnie z częstością występowania, w kolejności od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, w przypadku każdego działania niepożądanego, odpowiednia kategoria częstości została oparta na następującej konwencji (CIOMS III):

bardzo często ($\geq 1/10$)
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: głównie podczas stosowania dużych dawek, hipokaliemia, hiperurykemia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu.

Często: hiponatremia, hipomagnezemia oraz hiperglikemia.

Rzadko: hiperkalcemia, glukozuria, nieodpowiednia kontrola cukrzycy oraz dna moczanowa.

Bardzo rzadko: zasadowica hipochloremiczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pokrzywka i inne postacie wysypki.

Rzadko: reakcja nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: wewnątrzwątrobowa cholestaza, żółtaczka.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne, które może być nasilone przez alkohol, produkty znieczulające lub uspokajające.

Zaburzenia serca

Rzadko: arytmie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy.

Rzadko: parestezje, bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: łagodny dyskomfort w obrębie jamy brzusznej.

Rzadko: nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia i biegunka.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza i eozynofilia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: zaburzenia wzwodu.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: niekardiogeny obrzęk płuc .

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Oznaki i objawy

W zatruciu wynikającym z przedawkowania mogą wystąpić następujące oznaki i objawy: zawroty głowy, nudności, senność, zmniejszenie objętości krwi krążącej, niedociśnienie i zaburzenia elektrolitowe z towarzyszącą arytmia serca i skurczami mięśni.

Postępowanie

Jeżeli pacjent jest przytomny, należy sprowokować wymioty lub zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Może być wskazane dożylnie uzupełnienie płynów i elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne tiazydopodobne, pochodne sulfonoamidowe
Kod ATC: C03 BA04

Chlortalidon, substancja czynna produktu leczniczego Hygroton, jest benzotiadiazyno (tiazydopodobnym) diuretykiem o długim czasie działania.

Mechanizm działania

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne działają głównie na dystalny kanalik nerkowy (wstępująca pętla nefronu), hamując wchłanianie zwrotne NaCl (przez hamowanie kotransportera jonów Na⁺ i Cl⁻) oraz sprzyjając wchłanianiu zwrotnemu Ca²⁺ (mechanizm nieznany). Zwiększony transport Na⁺ i wody do części korowej cewki zbiorczej i (lub) zwiększona szybkość przepływu prowadzą do zwiększonego wydzielania i wydalania jonów K⁺ i H⁺.

U osób z prawidłową czynnością nerek wydalanie moczu ulega zwiększeniu po podaniu 12,5 mg produktu leczniczego Hygroton. Pojawiające się w konsekwencji zwiększenie wydalania sodu i chloru z moczem oraz mniej widoczne zwiększenie stężenia potasu w moczach są zależne od dawki i występują zarówno u zdrowych osobników, jak i u pacjentów z obrzękami. Działanie moczopędne pojawia się po 2 do 3 godzinach, a maksymalne działanie występuje po 4 do 24 godzinach i może utrzymywać się przez 2 do 3 dni.

Działanie farmakodynamiczne

Diureza wywołana tiazydowymi lekami moczopędnymi początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego krwi. Istnieje możliwość aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chlortalidon nieznacznie obniża ciśnienie tętnicze krwi. W trakcie dalszego podawania działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się, prawdopodobnie w związku ze zmniejszeniem oporu obwodowego; pojemność minutowa serca wraca do stanu wyjściowego, objętość osocza pozostaje nieco zmniejszona, a aktywność reninowa osocza może być zwiększona.

W trakcie długotrwałego podawania produktu leczniczego Hygroton działanie obniżające ciśnienie tętnicze jest zależne od dawki w zakresie dawek 12,5 mg do 50 mg na dobę. Zwiększenie dawki powyżej 50 mg nasila zaburzenia metaboliczne i rzadko przynosi korzyści terapeutyczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, stosowanie produktu leczniczego Hygroton w monoterapii pozwala na uzyskanie właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi u około połowy pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Ogólnie, pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci rasy czarnej reagują dobrze na leki moczopędne zastosowane jako podstawowe leczenie. Randomizowane badania kliniczne u osób w podeszłym wieku wykazały, że leczenie nadciśnienia lub izolowanego nadciśnienia skurczowego małymi dawkami tiazydowych leków moczopędnych, w tym chlortalidonem, powoduje zmniejszenie zachorowalności i umieralności na skutek udaru mózgu, chorób naczyń wieńcowych oraz chorób sercowo-naczyniowych.

Skojarzone leczenie z innymi lekami hipotensyjnymi potęguje działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi. U pacjentów, u których reakcja na monoterapię jest niewystarczająca, można w ten sposób osiągnąć pożądaną reakcję w postaci dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Wykryto, że tiazydowe leki moczopędne są pomocne w leczeniu moczówki prostej nerkowej. Mechanizm działania nie został wyjaśniony.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dawki doustnej 50 mg produktu leczniczego Hygroton biodostępność wynosi około 64%. Największe stężenia we krwi występują po 8 do 12 godzinach od zażycia leku. Dla dawki 25 i 50 mg

wartość C_{max} wynosi przeciętnie odpowiednio 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (4,4 $\mu\text{mol/l}$) i 3,2 $\mu\text{g/ml}$ (9,4 $\mu\text{mol/L}$). Dla dawek do 100 mg obserwuje się proporcjonalne zwiększanie wartości AUC. Podczas wielokrotnego podawania dawki dobowej 50 mg średnie stężenie we krwi w stanie równowagi dynamicznej, mierzone na końcu 24 godzinnej przerwy w dawkowaniu, wynosi 7,2 $\mu\text{g/ml}$ (21,2 $\mu\text{mol/l}$) i występuje po 1 do 2 tygodniach.

Dystrybucja

Tylko mała frakcja chlortalidonu we krwi pozostaje wolna, co wynika z ekstensywnego gromadzenia się leku w erytrocytach oraz wiązania się leku z białkami osocza. Ze względu na to, że chlortalidon wykazuje duże powinowactwo do anhidrazy węglanowej erytrocytów, jedynie 1,4% całkowitej jego ilości znajdowano we krwi w stanie równowagi dynamicznej w czasie leczenia dawką 50 mg.

In vitro wiązanie chlortalidonu z białkami osocza, głównie z albuminą, wynosi około 76%.

Chlortalidon przenika przez barierę łożyska i jest wydzielany do mleka matki. U matek stosujących dawkę 50 mg chlortalidonu na dobę przed i po porodzie jego stężenie we krwi płodu stanowiło około 15% wartości stężenia, które obserwowano we krwi matki. Stężenie chlortalidonu w płynie owodniowym i mleku kobiecym stanowiło około 4% wartości stężenia we krwi matczynej.

Metabolizm

Metabolizm i wątrobowe wydalenie do żółci stanowią niewielki stopień eliminacji. W ciągu 120 godzin około 70% dawki ulega wydaleniu z moczem i kałem, głównie w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Chlortalidon jest wydalany z krwi i osocza przeważnie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania wynosi przeciętnie 50 godzin i pozostaje niezmieniony nawet po długotrwałym podawaniu leku. Większa część wchłoniętej dawki chlortalidonu jest wydalana przez nerki, ze średnim klirenssem nerkowym 60 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę chlortalidonu. Czynnikiem ograniczającym szybkość eliminacji leku z krwi czy z osocza jest prawdopodobnie powinowactwo leku do anhidrazy węglanowej erytrocytów. Zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie jest konieczna.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku eliminacja chlortalidonu przebiega wolniej niż u zdrowych, młodych dorosłych, chociaż wchłanianie ma przebieg taki sam. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku wskazana jest ścisła obserwacja lekarska w trakcie podawania chlortalidonu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność reprodukcyjna

Badania teratogenności przeprowadzone na myszach, szczurach, chomikach i królikach nie wykazały możliwego działania teratogennego po podaniu dawki stanowiącej wielokrotność dawki klinicznej (wielokrotność dawki klinicznej do 500 razy). W jednym badaniu obserwowano zwiększenie liczby resorpcji płodów u myszy po podaniu dawki stanowiącej 50-krotność dawki klinicznej, jednak nie obserwowano tego podczas trzech innych badań prowadzonych na myszach po podaniu dawek na tym samym poziomie. W badaniu prowadzonym na szczurach po podaniu dawek stanowiących 19-krotność dawki klinicznej i dawek wyższych, obserwowano zwiększenie toksyczności dla zarodka i płodu w obecności toksycznego działania u matek. Jednak podczas innych badań prowadzonych na szczurach nie stwierdzono podobnych działań, nawet po podawaniu dawek na wyższym poziomie.

Mutagenność

Testy na wywoływanie mutacji genowych u bakterii lub w hodowlach komórek ssaków były negatywne. Duże dawki cytotoksyczne powodowały aberracje chromosomalne w hodowlach komórek z jajnika chomika chińskiego (CHO). Jednakże testy zdolności naprawy DNA w hepatocytach szczura, test mikrojądrowy na szpiku myszy lub wątrobie szczura, nie wykazały

dowodów na możliwość uszkodzania chromosomów. Można zatem sądzić, że aberracje chromosomalne uzyskane w hodowlach komórek CHO są wynikiem działania cytotoksycznego chlortalidonu, a nie jego zdolnością do uszkodzania genów. Uważa się, że chlortalidon nie wykazuje ryzyka działania mutagennego u ludzi.

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono długoterminowych badań rakotwórczości chlortalidonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokrystaliczna
skrobia kukurydziana
karmeloza sodowa
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Chronić od wilgoci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Hygroton pakowany jest w blistry z folii Al/PVC/PE/PVDC.

W jednym blistrze znajduje się 10 lub 14 tabletek. Jedno opakowanie (tekturowe pudełko) zawiera 2 blistry (łącznie 20 lub 28 tabletek).

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1187

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 22.03.1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.05.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO