

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ HYGROTON®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Δισκία που περιέχουν 50 mg χλωροθαλιδόνης.

Chlortalidone 1-oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlorophenyl)-3-hydroxyisoin-doline .

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία (με εγκοπή στη μία πλευρά).

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Αρτηριακή υπέρταση, σαν κύρια θεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.
- Οίδημα που οφείλεται σε νεφρωσικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια και ηπατική ανεπάρκεια .
- Νεφρογενής άπνοιας διαβήτης.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Όπως με όλα τα διουρητικά, πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τη χαμηλότερη δυνατή δόση. Αυτή η δόση πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την ανταπόκριση του κάθε ασθενή για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού οφέλους, ενώ θα διατηρεί στο ελάχιστο τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνιστάται μία μόνο δόση είτε καθημερινώς ή κάθε δεύτερη ημέρα, που θα λαμβάνεται το πρωί με τροφή.

Η δοσολογία κυμαίνεται από 12.5 έως 50 mg/ημέρα. Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις είναι είτε 12,5 ή 25 mg/ημέρα. Η πλήρης δράση επιτυγχάνεται μετά από 3 - 4 εβδομάδες. Εάν με 25 ή 50 mg/ημέρα αποδειχθεί ανεπιτυχής η μείωση της αρτηριακής πίεσης, συνιστάται συνδυασμένη θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Παιδιά

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση πρέπει να χρησιμοποιείται επίσης σε παιδιά. Για παράδειγμα μία αρχική δόση 0.5 - 1 mg/kg/48ωρο και μία μέγιστη δόση 1.7 mg/kg/48ωρο έχουν χρησιμοποιηθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Hygroton συνιστάται σε ηλικιωμένους ασθενείς επίσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η αποβολή της χλωροθαλιδόνης είναι βραδύτερη από ό,τι σε υγιείς νέους ενήλικες, αν και η απορρόφηση είναι η ίδια. Κατά συνέπεια ενδείκνυται στενή ιατρική παρακολούθηση κατά τη θεραπεία ασθενών προχωρημένης ηλικίας με χλωροθαλιδόνη και μείωση της ενδεικνυόμενης δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη. Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις διαταραχές ισορροπίας των ηλεκτρολυτών.

Η διουρητική δράση του Hygroton και των θειαζιδικών διουρητικών, μειώνεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 mL/λεπτό.

4.3 Αντενδείξεις

Ανουρία, βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 mL/λεπτό) και βαρεία ηπατική ανεπάρκεια. Υπερευαισθησία στη χλωροθαλιδόνη, στις θειαζίδες και άλλα παράγωγα των σουλφοναμιδών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Υποκαλιαιμία ή καταστάσεις που έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη αποβολή καλίου, υπονατρίαζα και υπερασβεστιαζα, σακχαρώδης διαβήτης. Συμπτωματική υπερουριχαιμία (ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή ουρικού λιθιασικού οξέος). Υπέρταση κατά την κύηση.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Το Hygroton πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή προοδευτική ηπατική βλάβη, επειδή μικρές μεταβολές στο ισοζύγιο των υγρών και των ηλεκτρολυτών, λόγω των θειαζιδικών διουρητικών, μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (βλέπε "Αντενδείξεις").

Το Hygroton πρέπει να χρησιμοποιείται επίσης με προσοχή σε ασθενείς με βαρεία νεφροπάθεια. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν αζωθαιμία σε παρόμοιους ασθενείς και οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μπορεί να είναι αθροιστικές.

Προφυλάξεις

Ηλεκτρολύτες

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά έχει συσχετισθεί με διαταραχή των ηλεκτρολυτών όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησαιμία, υπερασβεστιαζα και υπονατρίαζα. Η υποκαλιαιμία μπορεί να επηρεάσει την καρδιά ή να αυξήσει την ανταπόκρισή της στις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας.

Όπως και όλα τα θειαζιδικά διουρητικά, η προκαλούμενη από το Hygroton καλιούρηση, είναι δόσοεξαρτώμενη και ο βαθμός της ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Με 25 - 50 mg/ημέρα, η μείωση στις συγκεντρώσεις του καλίου στον ορό είναι κατά μέσο όρο 0.5 mmol/L. Για χρόνια θεραπεία, οι συγκεντρώσεις καλίου στον ορό πρέπει να ελέγχονται στην αρχή της θεραπείας και στη συνέχεια μετά από 3 - 4 εβδομάδες. Μετά από αυτό - εάν δε διαταραχθεί το ισοζύγιο του καλίου από πρόσθετους παράγοντες (π.χ. έμετος, διάρροια, μεταβολή στη νεφρική λειτουργία κλπ.) - πρέπει να γίνονται έλεγχοι κάθε 4 - 6 μήνες.

Εάν είναι ανάγκη, το Hygroton μπορεί να συνδυασθεί με από του στόματος συμπληρώματα καλίου ή ένα καλιοπροστατευτικό διουρητικό (π.χ. σπειρονολακτόνη). Το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχεται. Εάν η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από κλινικά σημεία (π.χ. μυϊκή αδυναμία, πάρεση και μεταβολή του ΗΚΓ), το Hygroton πρέπει να διακόπτεται.

Η συνδυασμένη θεραπεία αποτελούμενη από Hygroton και ένα άλας καλίου ή ένα καλιοπροστατευτικό διουρητικό πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που παίρνουν επίσης αναστολείς του ΜΕΑ ή αναστολείς της αγγειοτασίνης II.

Ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών του ορού ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ασκίτη που οφείλεται σε κίρρωση του ήπατος και σε ασθενείς με οίδημα που οφείλεται σε νεφρωσικό σύνδρομο. Στην τελευταία κατάσταση το Hygroton πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον κάτω από στενό έλεγχο σε νορμοκαλιαιμικούς ασθενείς, που δεν εκδηλώνουν σημεία υπο-ογκαιμίας.

Μεταβολικές επιδράσεις

Το Hygroton μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, αλλά σπάνια παρατηρούνται κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τη χρόνια θεραπεία.

Αν και μπορεί να επηρεασθεί αρνητικά η ανοχή στη γλυκόζη, πολύ σπάνια εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Μικρές και μερικά αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ολικής χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων ή LDL στο πλάσμα αναφέρθηκαν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με θειαζίδια και διουρητικά, που μοιάζουν με τη θειαζίδα. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι θέμα για συζήτηση.

Το Hygroton δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν φάρμακο πρώτης γραμμής για μακροχρόνια θεραπεία σε ασθενείς με έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη ή σε άτομα, που κάνουν θεραπεία για υπερχοληστεριναιμία (δίαιτα ή συνδυασμός διαίτης με φάρμακα).

Άλλες επιδράσεις

Η αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ ή των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ενισχύεται από παράγοντες, που αυξάνουν τη δράση της ρενίνης του πλάσματος (διουρητικά). Συνιστάται η μείωση της δοσολογίας του διουρητικού ή η διακοπή του για 2 - 3 ημέρες και/ή να γίνει η έναρξη της θεραπείας με μία χαμηλή αρχική δόση του αναστολέα του ΜΕΑ ή των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επειδή τα διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα λιθίου στο αίμα (κίνδυνος τοξικότητας), τα τελευταία πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς υπό θεραπεία με λίθιο, που παίρνουν ταυτόχρονα Hygroton. Όταν το λίθιο έχει προκαλέσει πολυουρία, ενδέχεται τα διουρητικά ν'ασκήσουν παράδοξη αντιδιουρητική δράση.

Τα διουρητικά ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου και των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. μεθυλντόπα, β-αναστολείς, αγγειοδιασταλτικά, ανταγωνιστές του ασβεστίου, αναστολείς του ΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II).

Η υποκαλιαιμική δράση των διουρητικών μπορεί ν'αυξηθεί από κορτικοστεροειδή, ACTH, β₂-αγωνιστές, αμφοτερικίνη και καρβενoxαλόνη.

Μπορεί να καταστεί αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης και των από το στόμα αντιδιαβητικών παραγόντων.

Η προκαλούμενη από θειαζίδια υποκαλιαιμία ή υπομαγνησραιμία μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση προκαλούμενων από τη δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο τοξικού δακτυλιδισμού και ανταγωνίζεται τη δράση της λιδοκαΐνης, μεξιλετίνης και τοκαϊνίδης (βλέπε "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (π.χ. ινδομεθακίνη) μπορεί να εξασθενήσει τη διουρητική και αντιυπερτασική δράση των διουρητικών και υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές μίας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με προδιάθεση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί ν'αυξήσει τη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη, ν'αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, που προκαλούνται από την αμανταδίνη, ν'αυξήσει την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξιδης και να μειώσει τη νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσει τη μυελοκατασταλτική δράση τους.

Η βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών μπορεί ν'αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, μπιπεριδίνη), προφανώς λόγω μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών μειώνεται σε παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών, όπως η χολεστυραμίνη. Μπορεί ν'αναμένεται μία μείωση της φαρμακολογικής δράσης.

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μαζί με βιταμίνη D ή με άλατα του ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου στον ορό.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί ν'αυξήσει τον κίνδυνο υπερούριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το Hygroton, όπως άλλα διουρητικά, μπορεί να προκαλέσει υποαιμάτωση του πλακούντα. Τα θειαζίδια και τα άλλα διουρητικά εισέρχονται στην εμβρυική κυκλοφορία και μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή των ηλεκτρολυτών. Θρομβοκυτταροπενία του νεογνού, καταστολή του μυελού των οστών του εμβρύου και εμβρυϊκός ή νεογνικός ίκτερος, έχει αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά. Κατά συνέπεια πρέπει να μη χρησιμοποιείται το Hygroton στην κύηση παρά μόνον εάν δεν υπάρχουν ασφαλέστερα εναλλακτικά μέσα.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η χλωρθαλιδόνη περνά στο μητρικό γάλα. Για λόγους ασφάλειας ν'αποφεύγεται η χρήση σε μητέρες που θηλάζουν

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Hygroton, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να μειώσει

τις αντιδράσεις του ασθενή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: πολύ σπάνιες <0.01%, σπάνιες = 0.01% έως 0.1%, ασυνήθιστες = 0.1% έως <1%, συνηθισμένες = 1% έως 10%, πολύ συνηθισμένες = 10%.

Ηλεκτρολύτες και μεταβολικές διαταραχές

Πολύ συνηθισμένες: κυρίως σε υψηλότερες δόσεις, υποκαλιαιμία, υπερούριχαιμία και αύξηση των λιπιδίων του αίματος.

Συνηθισμένες: υπονατριαιμία, υπομαγνησισαιμία και υπεργλυκαιμία.

Σπάνιες: υπερασβεστιαίμια, γλυκοζουρία, επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης και ουρική αρθρίτιδα.

Πολύ σπάνιες: υποχλωραιμική αλκάλωση, υποκαλιαιμική αλκάλωση, αύξηση της χοληστερίνης.

Δέρμα

Συνηθισμένες: κνίδωση και άλλες μορφές δερματικού εξανθήματος.

Σπάνιες: φωτοευαισθησία.

Ήπαρ

Σπάνιες: ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Συνηθισμένες: ορθοστατική υπόταση, που μπορεί να επιδεινωθεί από οινόπνευμα, αναισθητικά ή κατασταλτικά του ΚΝΣ

Σπάνιες: καρδιακές αρρυθμίες.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Συνηθισμένες: λιγγος, αδυναμία.

Σπάνιες: παραισθησία, κεφαλαλγία.

Γαστρεντερικό σύστημα

Συνηθισμένες: απώλεια όρεξης και ελαφρά γαστρεντερική δυσφορία.

Σπάνιες: ελαφρά ναυτία και έμετος, γαστραλγία, δυσκοιλιότητα και διάρροια.

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα.

Αίμα

Σπάνιες: ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική ή αιμολυτική αναιμία και ηωσινοφιλία.

Άλλες

Συνηθισμένες: ανικανότητα.

Σπάνιες: διαταραχές της όρασης.

Πολύ σπάνιες: ιδιοσυγκρασιακό πνευμονικό οίδημα (αναπνευστικές διαταραχές). Αλλεργική παρεγχυματική νεφρίτιδα και αγγειίτιδα. Μυικές κράμπες.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Σε δηλητηρίαση, που οφείλεται σε υπερδοσολογία, ενδέχεται να εμφανισθούν τ'ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: ζάλη, ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία, υπόταση και διαταραχές ηλεκτρολυτών, που έχουν σχέση με καρδιακές αρρυθμίες και μυικούς σπασμούς.

Θεραπεία

Πρόκληση εμέτου ή πλύση του στομάχου και χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα, εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του. *Πρέπει να ελέγχεται η πίεση αίματος και το ισοζύγιο των υγρών και ηλεκτρολυτών.* Μπορεί να είναι ενδεδειγμένη η ενδοφλέβια αντικατάσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών.

Τηλέφωνο του "Κέντρου Δηλητηριάσεων": 7793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : C03BA04

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η χλωρθαλιδόνη, η δραστική ουσία του Hygroton είναι ένα βενζοθειαζιδικό διουρητικό

(συγγενές με τη θειαζίδη) με μακράς διάρκειας δράσης.

Η θειαζίδη και τα όμοια με τη θειαζίδη διουρητικά δρουν πρωταρχικά στο άπω νεφρικό σωληνάριο (αρχικό εσπειραμένο τμήμα), αναστέλλοντας την επαναπορρόφηση του NaCl (ανταγωνιζόμενα το συμμεταφορέα του Na⁺ - Cl⁻) και προάγοντας την επαναπορρόφηση του Ca⁺⁺ (με έναν άγνωστο μηχανισμό). Η ενισχυμένη απελευθέρωση Na⁺ και ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο του φλοιού και/ή το αυξημένο κλάσμα ροής, οδηγούν σε αυξημένη έκκριση και απέκκριση K⁺ και H⁺.

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η διούρηση προκαλείται μετά από χορήγηση 12.5 mg Hygroton. Η προκύπτουσα αύξηση της δια μέσου των ούρων απέκκρισης νατρίου και χλωριδίου και η μικρότερη απέκκριση δια μέσου των ούρων καλίου είναι δοσοεξαρτώμενες και εμφανίζονται τόσο σε φυσιολογικούς, όσο και σε ασθενείς με οίδημα. Η διουρητική δράση αρχίζει μετά από 2 - 3 ώρες, φθάνει τη μέγιστη τιμή της μετά από 4 - 24 ώρες και μπορεί να διατηρηθεί για 2 - 3 ημέρες.

Η προκλητή από θειαζίδια διούρηση οδηγεί αρχικά σε μειώσεις του όγκου του πλάσματος, της καρδιακής παροχής και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ενδέχεται να ενεργοποιηθεί το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης.

Σε υπέρτατικά άτομα, η χλωρθαλιδόνη μειώνει ελαφρά την αρτηριακή πίεση. Σε συνεχή χορήγηση η υποτασική δράση διατηρείται, πιθανόν λόγω της πτώσης της περιφερικής αντίστασης. Η καρδιακή παροχή επανέρχεται στις προθεραπευτικές τιμές, ο όγκος του πλάσματος παραμένει κάπως μειωμένος και μπορεί να αυξηθεί η δράση της ρενίνης του πλάσματος.

Σε χρόνια χορήγηση η αντιυπερτασική δράση του Hygroton είναι δοσοεξαρτώμενη μεταξύ 12,5 και 50 mg/ημέρα. Αυξάνοντας τη δόση πάνω από 50 mg αυξάνουν οι μεταβολικές επιπλοκές, και σπάνια υπάρχει θεραπευτικό όφελος.

Όπως και άλλα διουρητικά, όταν το Hygroton χορηγείται σαν μονοθεραπεία, επιτυγχάνεται έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στους μισούς περίπου ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Έχει βρεθεί ότι γενικά οι ηλικιωμένοι και οι μαύροι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε διουρητικά χορηγούμενα σαν κύρια θεραπεία. Τυχασιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους έχουν δείξει ότι η θεραπεία της υπέρτασης ή της κατ'εξοχήν συστολικής υπέρτασης σε μεγαλύτερα άτομα με χαμηλές δοσολογίες θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανόμενης της χλωρθαλιδόνης, μειώνει τα εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια (αιφνιδια προσβολή), καθώς και την στεφανιαία και ολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η συνδυασμένη θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά ενισχύει τις δράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Σε μεγάλη αναλογία ασθενών, που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία, μπορεί να επιτευχθεί με αυτόν τον τρόπο μία περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Βρέθηκε ότι τα θειαζιδικά διουρητικά είναι χρήσιμα στο νεφρογενή άπαιο διαβήτη. Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει αποσαφηνισθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και συγκεντρώσεις στο πλάσμα

Η βιοδιαθεσιμότητα μίας από του στόματος δόσης 50 mg Hygroton είναι περίπου 64% και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μετά από 8 - 12 ώρες. Για δόσεις 25 και 50 mg οι τιμές C_{max} κυμαίνονται κατά μέσο όρο στο 1.5 μg/mL (4.4 μmol/L) και 3.2 μg/mL (9.4 μmol/L) αντίστοιχα. Για δόσεις μέχρι 100 mg υπάρχει μία αναλογική αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC). Σε επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 50 mg επιτυγχάνονται μετά από 1 - 2 εβδομάδες μέσες συγκεντρώσεις στο αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 7.2 μg/mL (21.2 μmol/L, που μετρήθηκαν στο τέλος του 24ωρου δοσολογικού διαστήματος.

Κατανομή

Στο αίμα μόνο μικρό κλάσμα της χλωρθαλιδόνης είναι ελεύθερο, λόγω εκτενούς συσσωρεύσεως στα ερυθροκύτταρα και δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Λόγω του μεγάλου βαθμού δέσμευσης και της υψηλής συγγένειας της χλωρθαλιδόνης με την ανθρακική ανυδράση των ερυθροκυττάρων, μόνο 1,4% περίπου του συνολικού ποσού χλωρθαλιδόνης στο ολικό αίμα βρέθηκε στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δόσεις 50 mg. In vitro, η δέσμευση της χλωρθαλιδόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 76% περίπου και η κατ'έξοχην δεσμευτική πρωτεΐνη είναι η λευκωματίνη.

Η χλωρθαλιδόνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και περνά στο μητρικό γάλα. Σε μητέρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με 50 mg χλωρθαλιδόνης την ημέρα πριν και μετά τον τοκετό, τα επίπεδα χλωρθαλιδόνης στο ολικό αίμα του εμβρύου είναι το 15% περίπου αυτών, που βρίσκονται στο μητρικό αίμα. Οι συγκεντρώσεις χλωρθαλιδόνης στο αμνιοτικό υγρό και στο μητρικό γάλα είναι το 4% περίπου του αντίστοιχου επιπέδου στο μητρικό αίμα.

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός και η ηπατική απέκκριση στη χολή αποτελούν ελάσσονα οδό αποβολής. Μέσα σε 120 ώρες, το 70% περίπου της δόσης απεκκρίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα, κυρίως σε αναλλοίωτη μορφή.

Αποβολή

Η χλωρθαλιδόνη αποβάλλεται από το ολικό αίμα και το πλάσμα με ημιπερίοδο ζωής της αποβολής, που ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 50 ώρες.

Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι αμετάβλητη μετά από χρόνια χορήγηση. Το μέγιστο μέρος μίας απορροφούμενης δόσης χλωρθαλιδόνης απεκκρίνεται από τα νεφρά με μέση νεφρική κάθαρση πλάσματος 60 mL/min.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η νεφρική ανεπάρκεια δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της χλωρθαλιδόνης. Ο παράγοντας που επηρεάζει την περιοριστική σχέση στην αποβολή του φαρμάκου από το αίμα ή το πλάσμα είναι πιθανότατα η συγγένεια του φαρμάκου προς την ανθρακική ανυδράση των ερυθροκυττάρων.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η αποβολή της χλωρθαλιδόνης είναι βραδύτερη απ'ό,τι σε υγιείς νέους ενήλικες, αν και η απορρόφηση είναι η ίδια.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Οι έλεγχοι για την πρόκληση γονιδιακών μεταλλάξεων σε βακτηρίδια ή καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών ήταν αρνητικοί. Σε υψηλές κυτταροτοξικές δόσεις προκλήθηκαν χρωμοσωματικές αλλοιώσεις σε καλλιιεργημένα κύτταρα ωθηκών (CHO) Κινέζικου hamster. Όμως, οι έλεγχοι για την ικανότητα πρόκλησης DNA αναδιάταξης στα ηπατοκύτταρα των αρουραίων ή στους μικροπυρήνες του μυελού των οστών του ποντικού ή στο ήπαρ του αρουραίου δεν έδειξαν πρόκληση χρωμοσωματικής βλάβης. Έτσι τ'αποτελέσματα από τη δοκιμασία κυττάρων CHO θεωρούνται ότι προέρχονται από κυτταροτοξικότητα μάλλον, παρά από γονιδοτοξικότητα. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η χλωρθαλιδόνη δεν παρουσιάζει κίνδυνο μεταλλαξιογένεσης στον άνθρωπο.

Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με χλωρθαλιδόνη.

Μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνες ιδιότητες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Silica aerogel, microcrystalline cellulose, yellow iron oxide (E 172), magnesium stearate, maize starch and sodium CMC (low substituted).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Φυλάξτε το σε θερμοκρασία δωματίου και προστατέψτε το από την υγρασία.

Προσοχή! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά

6.5 Φύση και συστατικά περιεκτών

PVC /PE/PVDC ή PVC/PCTFE blisters.

των 20 δισκίων των 50 mg.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης χειρισμού.

6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

CIBA-GEIGY ΕΛΛΑΣ Α.Β.Ε.Ε., ΑΝΘΟΥΣΑ-Αττικής

6.8 Παρασκευαστής

ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε., (Εργοστάσιο Β') ΑΝΘΟΥΣΑ-Αττικής

6.9 Δικαιούχος

CIBA-GEIGY Α.Ε., Βασιλεία, Ελβετία

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

36780

Κωδικός συσκευασίας :

031040101

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17 - 9 - 68 / 22 - 11 - 94

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

