


Chloortalidon Aurobindo 25	RVG 53388	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
		Versie 2408 Pag. 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Chloortalidon Aurobindo 25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 25 mg chloortalidon.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Chloortalidon Aurobindo 25 mg tabletten bevatten 81,8 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De 25 mg tabletten zijn oud-roze, hebben aan de ene zijde een breukstreep en de inscriptie “25 mg” en aan de andere zijde de inscriptie “CHLOORTALIDON”.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Arteriële hypertensie, essentieel of nefrogeen, voor zover de creatinineklaring meer bedraagt dan 30 ml/min; als monotherapie of in combinatie met andere anti-hypertensiva.

Stabiele, chronische lichte tot matig ernstige hartinsufficiëntie (functionele klasse II of III), voorzover de creatinineklaring meer bedraagt dan 30 ml/min.

Oedeem van een bepaalde oorsprong:

- oedeem als gevolg van nefrotisch syndroom, uitsluitend bij normkaliëemische patiënten zonder tekenen van volumedepletie of ernstige hypoalbuminemie.
- ascites als gevolg van levercirrose bij stabiele patiënten onder strikt toezicht.

Profylaxe van herhaald optredende calciumoxalaat-calculi bij patiënten met idiopathische, normocalciëemische hypercalciurie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De therapie moet worden aangevangen met de laagst mogelijke dosis. Deze dosis dient te worden aangepast op geleide van de respons van elke individuele patiënt. Op deze wijze wordt een maximaal therapeutisch effect bereikt, terwijl de bijwerkingen tot een minimum worden beperkt.

Hypertensie

De klinisch nuttige doses variëren van 12,5 tot 50 mg per dag. De aanbevolen startdosis is 12,5 mg/dag. Een maximaal antihypertensief effect wordt doorgaans bereikt met 25 mg per dag. Bij een gegeven dosis wordt het maximale effect na 3-4 weken bereikt. Wanneer de bloeddrukdaling bij een dosering van 25 of 50 mg/dag onvoldoende blijkt, is een combinatie met een ander anti-hypertensivum (bijv. een β -blokker of ACE-remmer) aan te bevelen. Indien een ACE-remmer aan de medicatie wordt toegevoegd, dient de dosering van chloortalidon te worden verlaagd of de toediening tijdelijk te worden gestaakt.

Stabiele chronische hartinsufficiëntie (functionele klasse II of III)

De aanbevolen startdosering bedraagt 25 mg/dag. Voor de onderhoudstherapie dient de laagst mogelijke effectieve dosering gegeven te worden: 12,5-50 mg/dag of 25-50 mg om de andere dag. Indien de reactie onvoldoende is, kan een positief-inotroop geneesmiddel (bijv. digitalis), eventueel gecombineerd met een ACE-remmer aan de medicatie wordt toegevoegd. In het laatste geval dient de dosering van chloortalidon te worden verlaagd of de toediening te worden gestaakt.

Oedeem van een bepaalde oorsprong (zie "Therapeutische indicaties")

Beginnen met 12,5-25 mg/dag en door middel van titratie de laagst mogelijke effectieve dosis bepalen. Dien chloortalidon slechts gedurende een beperkte tijd toe. De dosis mag niet meer bedragen dan 50 mg/dag.

Profylaxe van herhaald optredende calciumoxalaat-calculi bij patiënten met idiopathische, normocalciëmische hypercalciurie

In de meeste gevallen is de optimale dosis 25 mg/dag. De werkzaamheid wordt niet vergroot door doses van meer dan 50 mg/dag.

Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is het eveneens aangeraden de laagst mogelijke doeltreffende standaarddosis te gebruiken. Thiazidediuretica en thiazide-analogen, waaronder chloortalidon, verliezen hun werkzaamheid bij ernstige nierinsufficiëntie, d.w.z. bij een creatinineklaring lager dan 30 ml/min. Chloortalidon Aurobindo mag dan ook niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet rekening worden gehouden met de leverfunctiestoornis bij het bepalen van de dosis chloortalidon. Bij ernstige leverfunctiestoornissen mag chloortalidon niet worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij oudere patiënten wordt 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. Daarom is een strikte medische controle onontbeerlijk wanneer men patiënten op gevorderde leeftijd behandelt met chloortalidon.

Pediatrische patiënten

Ook bij kinderen dient men de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen. Zo wordt bijv. een startdosering van 0,5-1 mg/kg/48 uur en een maximale dosering van 1,7 mg/kg/48 uur gebruikt.

Wijze van toediening

Indien een dosis van eenmaal per dag of eenmaal per twee dagen voorgeschreven wordt, kan deze het beste 's morgens bij het ontbijt worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.

- Anurie.
- Ernstige nier- (creatinineklaring < 30 ml/min.) of leverfunctiestoornissen.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypercalciëmie.
- Symptomatische hyperurikemie (jicht of urinezuur-calculi in de anamnese).
- Hypertensie tijdens de zwangerschap.
- Aandoeningen met een vergroot kaliumverlies, zoals zoutverliezende nefropathieën.
- Prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Chloortalidon dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten met nierziekten of met leverfunctiestoornissen (zie ook rubriek 4.3).

Electrolyten

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.

De door chloortalidon veroorzaakte uitscheiding van kalium is dosisafhankelijk. De mate van de kaliumexcretie verschilt van individu tot individu. Bij een dosering van 25 mg/dag is de afname van serumkaliumconcentraties gemiddeld 0,5 mmol/l. Bij langdurige behandeling dient de serumkaliumconcentratie bij het begin van de behandeling en vervolgens na 3-4 weken bepaald te worden. Vervolgens dient deze iedere 4-6 maanden gecontroleerd te worden indien de kaliumbalans niet verstoord wordt door andere factoren (bijv. braken, diarree, wijziging in de nierfunctie e.d.). Het controleren van de serumelectrolyten is in het bijzonder van belang bij ouderen, bij patiënten met ascites als gevolg van levercirrose en bij patiënten met oedeem als gevolg van nefrotisch syndroom.

Gelijktijdige behandeling met een kaliumsparend diureticum (bijv. triamteren) kan worden overwogen bij patiënten die digitalis toegediend krijgen; bij patiënten met symptomen van een coronaire hartziekte; bij patiënten die hoge doses van een β -adrenerge agonist ontvangen en in al die gevallen waarbij de plasmakaliumconcentraties < 3,0 mmol/l zijn. Indien een kaliumsparend diureticum (bijv. triamteren) niet verdragen wordt, kan chloortalidon gecombineerd worden met orale kaliumpreparaten.

In alle gevallen van een gecombineerde behandeling dient het handhaven of normaliseren van het serumkalium nauwkeurig gevolgd te worden. Indien hypokaliëmie vergezeld gaat van klinische symptomen (bijv. spierzwakte, parese en veranderingen in het ECG), dient de toediening van chloortalidon gestaakt te worden.

Een gecombineerde behandeling, bestaande uit chloortalidon en een kaliumzout of een kaliumsparend diureticum dient vermeden te worden bij patiënten die eveneens een ACE-remmer of angiotensine-II-blokkers ontvangen.

In enkele gevallen is hyponatriëmie gezien, vergezeld van neurologische symptomen (misselijkheid, zwakte, progressieve desoriëntatie, apathie).

Het controleren van de serumelectrolyten is in het bijzonder van belang 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 chloortalidon slechts onder streng toezicht worden gebruikt, en enkel bij patiënten met een normale kaliëmie en zonder symptomen van volumedepletie.

Metabole effecten

Chloortalidon kan het serumurinezuurgehalte verhogen, maar nieuwe jichtaanvallen worden bij langdurig gebruik zelden gezien.

Chloortalidon dient niet gebruikt te worden als een eerste-keus middel bij patiënten met manifeste diabetes mellitus. Hoewel de glucosetolerantie negatief beïnvloed kan worden, treedt manifeste

diabetes mellitus tijdens de behandeling slechts zeer zelden op. 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. Verslechtering van de metabole situatie bij diabetici komt zelden voor.

Kleine, deels reversibele toenames in plasmaconcentraties van totaal cholesterol, triglyceriden, of 'low density lipoproteïn'-cholesterol zijn gemeld bij patiënten gedurende langdurige behandelingen met thiaziden en thiazide-achtige diuretica. De klinische relevantie van deze bevindingen staat ter discussie. Chloortalidon dient niet gebruikt te worden als een eerste-keus middel bij patiënten die therapie voor hypercholesterolemie ontvangen (dieet of gecombineerde therapie).

Effectiviteit, dosering en nierfunctie

Chloortalidon en de thiazide-diuretica verliezen hun diuretische effect indien de creatinineklaring < 30 ml/min. is. In dit geval zijn lis-diuretica geïndiceerd.

Het antihypertensieve effect van ACE-remmers of angiotensine-II-receptorblokkers wordt versterkt door middelen die de plasma-renine-activiteit vergroten (diuretica). Men dient daarom voorzichtig te doseren indien men een ACE-remmer of een angiotensine-II-blokker toevoegt aan de behandeling met chloortalidon (zie rubriek 4.5).

Bij een profylactische behandeling voor oxalaatstenen dient de calciumuitscheiding in de urine gecontroleerd te worden ter beoordeling van het effect van de behandeling.

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. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Onbehandelde nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is om de behandeling met chloortalidon zo snel mogelijk te beëindigen. Snelle medische of chirurgische behandeling kan worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Allergie voor sulfonamiden of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom zijn.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Lithiumzouten

Omdat diuretica de lithiumspiegel verhogen, moet bij patiënten die onder lithiumtherapie staan en die tevens chloortalidon gebruiken, de lithiumspiegel extra worden gecontroleerd. Bij een door lithium geïnduceerde polyurie kunnen diuretica een paradoxaal anti-diuretisch effect teweegbrengen.

Curare-achtige neuromusculaire blokkers

Hypokaliëmie geïnduceerd door diuretica kan de neuromusculaire blokkerende werking van curare-achtige stoffen versterken.

Antihypertensiva

De werking van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (zoals guanethidine, methyldopa, β -blokkers, vasodilatoren, calciumantagonisten, ACE-remmers en Angiotensine-II-blokkers) kan door diuretica worden versterkt.

Combinatie van diuretica en ACE-remmers of Angiotensine-II-blokkers kan aanleiding geven tot ernstige hypotensie. Het is aan te raden de chloortalidon dosis te verlagen of de toediening ervan 2 tot 3 dagen stop te zetten voordat wordt gestart met een behandeling met een ACE-remmer of Angiotensine-II-blokkers en/of deze behandeling te beginnen met een lage dosis van ACE-remmers of angiotensine-II-blokkers.

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

Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B en carbenoloxon

De hypokaliëmische werking kan door corticosteroiden, ACTH, amfotericine B en carbenoloxon toenemen.

Antidiabetica

Het kan nodig zijn de dosis van insuline of een oraal antidiabeticum aan te passen. Dit is vanwege 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

Indien tijdens de behandeling met diuretica hypokaliëmie of hypomagnesiëmie als bijwerkingen optreden, kunnen bij patiënten die tevens met digitalisglycosiden worden behandeld, hartritme stoornissen ontstaan.

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bv. indometacine)

Enige niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indometacine) kunnen de diuretische en antihypertensieve werking van de diuretica verzwakken; bij gepredisponeerde patiënten werd in enige van dergelijke gevallen een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

Allopurinol

Gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica kan het risico van overgevoelighedsreacties op allopurinol vergroten.

Amantidine

Gelijktijdige toediening van thiazide-diuretica kan het risico van bijwerkingen van amantidine vergroten.

Cytostatica (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de renale uitscheiding van cytostatica verminderen en de myelosuppressieve effecten versterken.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)

De biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kan worden vergroot door anticholinergica, blijkbaar als gevolg van een vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en maagledigingssnelheid.

Cholestyramine

De resorptie van thiazide-diuretica wordt verminderd door de aanwezigheid van anionwisselaars zoals cholestyramine. Men kan een vermindering van het farmacologisch effect verwachten.

Vitamine D

Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de uitscheiding van calcium in de urine verminderen en gelijktijdige toediening van vitamine D kan de toename van het serum-calcium versterken.

Ciclosporine

Gelijktijdige behandeling met diuretica kan het risico op hyperuriekemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Calciumzouten

Gelijktijdig gebruik van thiazide-achtige diuretica kan leiden tot hypercalciëmie doordat de tubulaire calciumreabsorptie toeneemt.

Diazoxide

Thiazide-diuretica kunnen het hyperglycemische effect van diazoxide vergroten.

Orale anticoagulantia

Naar analogie met alle andere diuretica, moet men erop wijzen dat het anticoagulerend effect van orale anticoagulantia vermindert in combinatie met chloortalidon.

Ketanserine

De gelijktijdige inname van ketanserine verhoogt het risico op hypokaliëmie en verlenging van het QT-interval.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van chloortalidon tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Aangezien chloortalidon de placenta passeert, moet bij toepassing van chloortalidon bij zwangere vrouwen de te verwachten voordelen afgewogen worden tegen mogelijk nadelige gevolgen voor de foetus. Deze risico's zijn icterus foetalis en neonatorum, thrombocytopenie en mogelijke andere bijwerkingen die bij volwassenen zijn gerapporteerd.

Aangezien z.g. fysiologisch zwangerschapsoedeem gepaard gaat met een verkleining van het circulerend bloedvolume, verhoogt behandeling met benzothiazide- en aanverwante orale diuretica de kans op orthostatische hypotensie en collaps. Tevens kan chloortalidon, net zoals andere diuretica, placentaire hypoperfusie veroorzaken.

Chloortalidon is niet effectief bij zwangerschapshypertensie. Bij andere indicaties (bijv. hartziekten) mag chloortalidon alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als er geen beter of veiliger alternatieven voorhanden zijn.

Borstvoeding

Chloortalidon gaat over in de moedermelk en remt bij hogere doseringen de melkproductie. Zogende moeders dienen daarom het gebruik van chloortalidon te staken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Chloortalidon heeft een invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Chloortalidon kan, in het bijzonder in het begin van de behandeling, de reacties van de patiënt negatief beïnvloeden. Hiermee dient rekening gehouden te worden door patiënten bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen worden weergegeven volgens het systeemorgaanklassen systeem en de frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose en eosinofilie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: vooral bij hoge doses: hypokaliëmie, hyperurikemie en hyperlipidemie .

Vaak: hyponatriëmie, hypomagnesiëmie en hyperglykemie.

Zelden: hypercalciëmie, diabetes mellitus, inadequate beheersing (PT)., jicht.

Zeer zelden: hypochloremische alkalose.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid.

Zelden: paresthesiën en hoofdpijn.

Oogaandoeningen

Zelden: visusstoornissen.

Niet bekend: choroïdale effusie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Hartaandoeningen

Zelden: hartaritmieën.

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie die verergerd kan worden door alcohol, anesthetica of sedativa.

Zeer zelden: vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: idiosyncratisch pulmonair oedeem.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: anorexie, (licht) abdominaal ongemak .

Zelden: lichte misselijkheid en braken, maagpijn, obstipatie en diarree.

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: intrahepatische cholestase of geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Allergische huidreacties zoals exantheem, urticaria, pruritus

Zelden: fotosensitiviteitsreactie

Zeer zelden: allergische vasculitis

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: glucosurie.

Zeer zelden: acute tubulo-interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: impotentie.

*Orthostatische hypotensie kan verergerd worden door alcohol, anesthetica of sedativa

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij overdosering (intoxicatie) kunnen de volgende symptomen ontstaan: sufheid, duizeligheid, misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie, elektrolytenstoornissen met hart-ritmestoornissen en spierkrampen.

Behandeling

Een overdosering met chloortalidon kan behandeld worden door middel van het opwekken van braken of maagspoeling en toediening van actieve kool. Het kan nodig zijn intraveneus vloeistof en elektrolyten toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, sulfonamiden, ATC-code: C03BA04.

Chloortalidon is een aan thiazidediuretica verwant diureticum met een lange werkingsduur.

Werkingsmechanisme

Thiazidediuretica en thiazide-achtige diuretica oefenen hun werking vooral uit in het distale deel van de niertubulus door de NaCl-terugresorptie te remmen (door middel van antagonisme ten opzichte van de Na⁺Cl⁻-carrier). De toegenomen hoeveelheid Na⁺ en water in de ductus colligens en/of de toegenomen filtratiesnelheid leidt tot een toegenomen secretie en excretie van K⁺ en H⁺. Verder wordt de resorptie van Ca²⁺ bevorderd (door een onbekend mechanisme).

Bij personen met een normale nierfunctie wordt al diurese geïnduceerd na toediening van 12,5 mg chloortalidon. De resulterende verhoging van het kalium in de urine zijn dosisafhankelijk en treedt zowel op bij normale personen als bij hen die lijden aan oedeem. Het diuretisch effect wordt merkbaar na 2-3 uur, bereikt zijn maximum na 4-24 uur en kan 2-3 dagen aanhouden.

Farmacodynamische effecten

Door thiaziden geïnduceerde diurese leidt aanvankelijk tot een afname van het plasmavolume, het hartminuutvolume en de systemische bloeddruk. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem kan geactiveerd worden.

Bij hypertensieve patiënten vermindert chloortalidon geleidelijk de bloeddruk. Het hypotensieve effect blijft behouden bij het voortzetten van de medicatie, waarschijnlijk als gevolg van de afname van de perifere weerstand; het hartminuutvolume komt weer op de uitgangswaarde en het plasmavolume blijft iets lager.

Bij langdurige toepassing is het anti-hypertensieve effect dosisafhankelijk tussen 12,5 en 50 mg per dag, waarbij de dosis-response curve lijkt af te vlakken vanaf 25 mg per dag. Het verhogen van de dosis boven de 50 mg/dag vergroot de metabole complicaties en is uit therapeutisch oogpunt zelden noodzakelijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Indien als monotherapie gegeven blijkt chloortalidon, net als andere diuretica, in ongeveer de helft van de patiënten een goed effect te geven. In het algemeen blijken ook ouderen en personen met een donkere huidskleur goed op diuretica als primaire therapie te reageren. 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.

Een gecombineerde behandeling met andere antihypertensiva versterkt het bloeddrukverlagend effect. Bij een groot gedeelte van de patiënten die onvoldoende reageren op monotherapie kan op deze wijze een verdere afname van de bloeddruk worden bereikt.

Omdat thiazidediuretica de Ca^{2+} -uitscheiding verminderen, worden deze gebruikt om het herhaald optreden van renale calciumoxalaatstenen te voorkomen bij patiënten met idiopatische, normocalciëemische hypercalciurie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van een orale dosis van 50 mg chloortalidon is ongeveer 64%. De maximale plasmaconcentraties worden na 8-12 uur bereikt. Bij een dosis van 25 en 50 mg worden C_{max} -waarden bereikt van gemiddeld respectievelijk 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (4,4 $\mu\text{mol/l}$) en 3,2 $\mu\text{g/ml}$ (9,4 $\mu\text{mol/l}$). Voor dosis tot 100 mg is er een proportionele stijging van de AUC.

Na herhaalde dagelijkse doseringen van 50 mg worden steady-state bloedspiegels bereikt van gemiddeld 7,2 $\mu\text{g/ml}$ (21,2 $\mu\text{mol/l}$) na 1 tot 2 weken, gemeten aan het eind van het 24-uurs doseringsinterval.

Distributie

In het bloed is slechts een klein gedeelte van het chloortalidon vrij aanwezig als gevolg van de sterke accumulatie in erythrocyten en binding aan plasma-eiwitten. Als gevolg van het feit dat chloortalidon in sterke mate met een grote affiniteit wordt gebonden aan het carbo-anhydrase van de erythrocyten werd slechts circa 1,4% van de totale hoeveelheid van de chloortalidon in vol bloed aangetroffen in het plasma tijdens de steady state gedurende de behandeling met doses van 50 mg. *In vitro* bedraagt de plasma-eiwitbinding van chloortalidon ongeveer 76% waarbij de stof vooral aan albumine gebonden wordt.

Chloortalidon passeert de placenta en gaat over in de moedermelk. Bij moeders die voor en na de geboorte met dagelijks 50 mg chloortalidon behandeld werden, was de concentratie chloortalidon in het vol bloed van de foetus ongeveer 15% van de waarde bij de moeder. De chloortalidon-concentraties in het amnionvocht en in de moedermelk zijn ongeveer 4% van de overeenkomstige bloedspiegel bij 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 verminderde nierfunctie lijkt niet van invloed te zijn op de farmacokinetiek van chloortalidon waarbij de snelheidsbeperkende stap in de eliminatie van het geneesmiddel uit bloed of plasma waarschijnlijk de affiniteit van het geneesmiddel voor het carbo-anhydrase in de erythrocyten is. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij oudere patiënten is de eliminatie van chloortalidon langzamer dan in jonge, gezonde volwassenen, terwijl de absorptie gelijk is. Daarom is het noodzakelijk dat de behandeling van oudere patiënten met chloortalidon onder strikt toezicht plaatsvindt.

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 embryofocetale 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

Lactose
Maïszetmeel
Gelatine
Na-zetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de tabletten in de oorspronkelijke verpakking, beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in HDPE-flaconverpakking van 500 en 1000 stuks en in Al/PVC doordrukstripverpakking van 30 of 90 stuks.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 53388

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992.
Datum van laatste verlenging: 31 december 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3: 6 september 2024.