

Higroton[®]
clortalidona

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Via Oral

Comprimidos de 12,5 mg e 25 mg - embalagem com 42 comprimidos.
Comprimidos de 50 mg - embalagem com 28 comprimidos.

Uso adulto e pediátrico (crianças acima de 40 Kg)

Composição

Cada comprimido de 12,5 mg contém: clortalidona 12,5 mg. *Excipientes:* celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido de 25 mg contém: clortalidona 25 mg. *Excipientes:* dióxido de silício, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amidoglicolato de sódio.

Cada comprimido de 50 mg contém: clortalidona 50 mg. *Excipientes:* dióxido de silício, amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

A clortalidona, substância ativa do Higroton é um diurético com ação prolongada para abaixar a pressão do sangue que está elevada.

A clortalidona é um diurético que reduz a quantidade de sal e de água no corpo aumentando o fluxo da urina. Seu uso prolongado ajuda a reduzir e controlar a pressão de sangue. Portanto, inicialmente a diurese induzida pela clortalidona leva ao decréscimo do volume plasmático, do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica.

O metabolismo e a excreção da clortalidona na bile constituem vias de eliminação menos importantes. Dentro de 120 horas, cerca de 70% da dose são excretados na urina e nas fezes, principalmente na forma inalterada.

Por que este medicamento foi indicado?

Este medicamento está indicado para:

- hipertensão arterial; como terapia primária ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.
- insuficiência cardíaca congestiva estável de grau leve a moderado.
- edema de origem específica.
- tratamento profilático de cálculo de oxalato de cálcio recorrente.

Quando não devo usar este medicamento?

CONTRA-INDICAÇÕES

Você não deve usar este medicamento quando:

- apresentar alergia à clortalidona, a seus outros derivados ou a algum dos componentes da formulação.
- estiver com doença grave do fígado ou dos rins, supressão da eliminação da urina, gota, níveis sanguíneos muito baixos de potássio ou de sódio ou níveis sanguíneos muito altos de cálcio.

Se você tem doença do fígado ou dos rins, problemas circulatórios, diabetes, baixos níveis de potássio no sangue ou altos níveis de colesterol, seu médico deve ser avisado.

ADVERTÊNCIAS

Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe ao médico se está amamentando.

Pacientes idosos: nos pacientes idosos, a eliminação da clortalidona é mais lenta do que em indivíduos adultos jovens, embora a absorção seja a mesma (vide "Posologia"). Portanto, o médico deverá fazer rigoroso acompanhamento quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona.

PRECAUÇÕES

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas: recomenda-se cuidado aos pacientes que dirigem veículos e, ou operam máquinas, pois sua capacidade de reação pode ser afetada, especialmente no início do tratamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Podem ocorrer com outros anti-hipertensivos, assim como com lítio, derivados do curare, corticosteróides, ACTH, beta₂-agonistas, anfotericina e carbenoxolona, insulina, antidiabéticos orais, antiinflamatórios não-esteroidais, digitálicos, alopurinol, amantadina, diazóxido, agentes citotóxicos, agentes anticolinérgicos, colestiramina, vitamina D, sais de cálcio e ciclosporina.

Ingestão concomitante com outras substâncias: evite a ingestão de bebida alcoólica, pois o álcool pode fazer sua pressão aumentar ou diminuir, aumentando a possibilidade do aparecimento de tonturas ou fraqueza.

Este medicamento é contra-indicado para crianças com peso abaixo de 40 Kg.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

ASPECTO FÍSICO

Os comprimidos de Higroton são achatados, arredondados, vermelho-pálido e praticamente inodoros.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Sabor e odor característicos.

DOSAGEM

Como ocorre com todos os diuréticos, a terapia deve ser iniciada com a menor dose possível. Essa dose deve ser estabelecida de acordo com a resposta individual do paciente para se obter o benefício terapêutico máximo, enquanto se mantêm os efeitos colaterais em nível mínimo.

Recomenda-se uma dose única diária ou em dias alternados, administrada pela manhã, com alimento.

- Hipertensão

A variação da dose clinicamente eficaz é de 12,5 a 50 mg/dia. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 ou 25 mg/dia, sendo a última suficiente para produzir o efeito hipotensivo máximo na maioria dos pacientes. O efeito total é atingido após 3 a 4 semanas para uma determinada dose. Se a redução da pressão arterial for inadequada com 25 ou 50 mg/dia, recomenda-se um tratamento combinado com outros anti-hipertensivos, tais como beta-bloqueadores, reserpina e inibidores da ECA.

- Insuficiência cardíaca congestiva estável (classe funcional II ou III)

A dose inicial recomendada é de 25 a 50 mg/dia; em casos graves, pode-se aumentar a dose até 100 a 200 mg/dia. A dose usual de manutenção é a menor dose efetiva, por exemplo 25 a 50 mg diariamente ou em dias alternados. Se a resposta for inadequada, pode-se adicionar ao tratamento um digitálico, um inibidor da ECA ou ambos.

- Edema de origem específica

A menor dose eficaz é identificada por titulação e administrada somente durante períodos limitados. Recomenda-se que as doses não devem exceder a 50 mg/dia.

- Tratamento profilático do cálculo de oxalato de cálcio recorrente em hipercalcúria normocalcêmica

Na maioria dos casos a dose profilática ótima é 25 mg/dia. A eficácia não aumenta com doses acima de 50 mg/dia.

- Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

A menor dose padrão efetiva de Hicroton é também recomendada a pacientes com insuficiência renal leve e a pacientes idosos. Nos pacientes idosos, a eliminação de clortalidona é mais lenta do que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, recomenda-se rigorosa observação médica quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona.

Hicroton e os diuréticos tiazídicos perdem seu efeito diurético quando o *clearance* (depuração) de creatinina é < 30 mL/min.

- Crianças e adolescentes

Dados de estudos clínicos sobre o uso de HIGROTON nesta população de pacientes é limitado. Em crianças e adolescentes com peso superior a 40 Kg, recomenda-se uma dose inicial de 12,5 mg (0,3 mg/Kg), sendo que a dose máxima de manutenção não deve exceder 50 mg/dia.

A menor dose eficaz deve ser usada em crianças e adolescentes.

COMO USAR

Você deve ingerir o comprimido de preferência pela manhã, com o auxílio de um líquido e junto com algum alimento. Se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que perceber o esquecimento; porém se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tome o comprimido que você esqueceu e retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma única vez).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Higroton é geralmente bem tolerado, entretanto algumas reações desagradáveis podem ocorrer, na maioria transitórias, e que tendem a desaparecer sem necessidade de interromper o tratamento. As reações desagradáveis mais comuns são: coceira, reações alérgicas na pele, tontura ao se levantar quando se está deitado ou sentado, problemas de estômago e de intestino, fraqueza ou cansaço, perda de apetite e impotência.

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Os sinais e sintomas, na intoxicação causada por uma superdose de Higroton são: vertigem, náusea, sonolência, diminuição anormal do volume de sangue, pressão baixa e distúrbios eletrolíticos associados a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Portanto, para o tratamento adequado no caso de uma ingestão de grande quantidade do medicamento procure um pronto-socorro.

As instruções para o tratamento de emergência consistem de indução de vômito ou lavagem gástrica e administração de carvão ativado, se o paciente estiver consciente. Pode ser indicada a reposição hidroeletrólítica intravenosa.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Você deve conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

A data de validade está impressa no cartucho. Não use o produto após a data de validade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A clortalidona, substância ativa de Higroton, é um diurético do grupo dos benzotiadiazínicos (tiazidas) com ação prolongada. A tiazida e diuréticos semelhantes à tiazida agem principalmente na porção proximal do túbulo contornado distal, inibindo a

reabsorção de NaCl (antagonizando o co-transporte de Na⁺ e Cl⁻) e promovendo a reabsorção de Ca⁺⁺ (mecanismo desconhecido). O aumento de liberação de Na⁺ e água para o túbulo coletor cortical e, ou o aumento da velocidade do fluxo conduz a um aumento da secreção e excreção de K⁺ e H⁺.

Em indivíduos com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de 12,5 mg de Higo-ton. O aumento resultante na excreção urinária de sódio e cloro e o aumento menos pronunciado de potássio urinário são dose-dependentes e ambos ocorrem em pacientes normais e edemaciados. O efeito diurético inicia-se após 2 a 3 horas, atinge o máximo após 4 a 24 horas e pode persistir por 2 a 3 dias.

Inicialmente, a diurese induzida por tiazídicos conduz à diminuição do volume plasmático, do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser ativado.

Em indivíduos hipertensos, a clortalidona reduz levemente a pressão arterial. Na administração contínua, o efeito hipotensor se mantém, provavelmente em função da redução da resistência periférica; o débito cardíaco retorna aos valores de pré-tratamento, o volume plasmático permanece um pouco reduzido e a atividade da renina plasmática pode ser elevada.

Na administração crônica, o efeito anti-hipertensivo de Higo-ton é dose-dependente entre 12,5 e 50 mg/dia. Aumentos de dose acima de 50 mg aumentam as complicações metabólicas e raramente apresentam benefícios terapêuticos.

Como ocorre com outros diuréticos, quando Higo-ton é administrado em monoterapia, o controle da pressão arterial é atingido em cerca de metade dos pacientes com hipertensão de leve a moderada. Em geral, os idosos e os negros respondem bem a diuréticos administrados como terapia primária. Estudos clínicos randomizados realizados em pacientes idosos demonstram que o tratamento da hipertensão ou predominantemente da hipertensão sistólica, em pacientes em idade mais avançada, com baixas doses de diuréticos tiazídicos, inclusive clortalidona, reduz os acidentes cerebrovasculares (derrames), a morbidade e a mortalidade cardiovascular coronariana e total.

O tratamento combinado com outros anti-hipertensivos potencializa o efeito de redução da pressão arterial. Em grande proporção de pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia, consegue-se uma diminuição adicional da pressão arterial.

Em virtude de diuréticos tiazídicos, inclusive Higo-ton, reduzem a excreção de Ca⁺⁺, estes têm sido utilizados para prevenir a formação recorrente de cálculo renal de oxalato de cálcio.

Os diuréticos tiazídicos têm demonstrado ser benéficos na diabetes insípida nefrogênica. O mecanismo de ação não está elucidado.

Farmacocinética

- Absorção e concentração plasmática

A biodisponibilidade de uma dose oral de 50 mg de Higothon é de aproximadamente 64% e picos de concentração sangüínea são obtidos após 8 a 12 horas. Para doses de 25 e 50 mg, os valores médios de $C_{m\acute{a}x}$ são 1,5 mcg/mL (4,4 mcmol/L) e 3,2 mcg/mL (9,4 mcmol/L), respectivamente. Para doses de até 100 mg há um aumento proporcional da AUC. Em doses diárias repetidas de 50 mg, concentrações sangüíneas de *steady-state* (estado de equilíbrio) de 7,2 mcg/mL (21,2 mcmol/L), medidas no fim do intervalo de dose de 24 horas, são atingidas após 1 a 2 semanas.

- Distribuição

No sangue, somente uma pequena fração de clortalidona está livre, em função de extensivo acúmulo nos eritrócitos e ligação às proteínas plasmáticas. Pelo elevado grau de ligação de grande afinidade à anidrase carbônica dos eritrócitos, durante o tratamento com doses de 50 mg, somente 1,4% da quantidade total de clortalidona no sangue total foi encontrada no plasma no *steady-state* (estado de equilíbrio). *In vitro*, a ligação da clortalidona às proteínas plasmáticas é de cerca de 76%, e a principal proteína de ligação é a albumina.

A clortalidona atravessa a barreira placentária e passa para o leite materno. Em mães tratadas com doses diárias de 50 mg de clortalidona antes e depois do parto, os níveis de clortalidona no sangue fetal total são cerca de 15% daqueles encontrados no sangue materno. As concentrações de clortalidona no líquido amniótico e no leite materno correspondem a aproximadamente 4% do nível sangüíneo materno.

- Metabolismo

O metabolismo e a excreção na bile constituem vias de eliminação menos importantes. Em 120 horas, cerca de 70% da dose administrada é excretada na urina e nas fezes, principalmente na forma inalterada.

- Eliminação

A clortalidona é eliminada do sangue total e do plasma com uma meia-vida de eliminação média de 50 horas. A meia-vida de eliminação não se altera após administração crônica. A maior parte da clortalidona absorvida é excretada pelos rins, com um *clearance* (depuração) plasmático renal médio de 60 mL/min.

- Grupo de pacientes especiais

A disfunção renal não altera a farmacocinética da clortalidona, sendo mais provável que a afinidade do fármaco pela anidrase carbônica dos eritrócitos seja o fator limitante na taxa de eliminação do fármaco do sangue ou do plasma. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com função renal prejudicada. Em pacientes idosos, a eliminação é mais lenta do que em adultos jovens saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, indica-se controle médico rigoroso quando pacientes de idade avançada são tratados com Higothon.

Experiência pré-clínica

Os testes para indução mutagênica em bactérias ou em células de mamíferos cultivadas foram negativos. Para altas doses citotóxicas, aberrações cromossômicas foram induzidas em cultura de células de ovário de hamster chinês. No entanto, testes para a capacidade de induzir reconstituição no DNA em hepatócitos de rato ou em micronúcleos de medula óssea de rato ou fígado de rato não revelaram qualquer evidência de indução de lesão cromossômica. Portanto, os resultados dos ensaios em

células de ovário de hamster, demonstraram que tais danos são considerados originarem-se mais da citotoxicidade que da genotoxicidade. Concluiu-se que a clortalidona não apresenta risco de mutagenicidade aos seres humanos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Higroton.

Estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogênico.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A clortalidona é recomendada como primeira linha no tratamento da hipertensão. Em estudo randomizado, ativamente controlado, envolvendo 33.357 pacientes hipertensos com fatores de risco para ao menos uma outra doença coronária, doses diárias de 12,5 a 25 mg de clortalidona foram igualmente ou mais efetivas que anlodipino (2,5 a 10 mg/dia) ou lisinopril (10 a 40 mg/dia) no controle da pressão arterial e na prevenção de eventos coronarianos maiores, prolongando a sobrevivência. A média do acompanhamento nesse estudo foi de 4,9 anos. A meta de obtenção de valores de pressão menor que 140/90 mmHg foi melhor cumprida por clortalidona ao longo dos 5 primeiros anos. No quinto ano, o tratamento foi eficaz nas seguintes proporções: 68%, 66% e 61% para pacientes tratados com clortalidona, anlodipino e lisinopril, respectivamente. Além disso, a clortalidona foi mais eficaz que a anlodipino na prevenção de insuficiência cardíaca e mais eficaz que o lisinopril tanto nesse quesito quanto na prevenção de eventos cardiovasculares agregados, angina e arritmias. Esse estudo foi muito bem controlado para todas as variáveis e estabeleceu bem a eficácia da clortalidona no tratamento da hipertensão.

Outros estudos anteriores mostram a eficácia da clortalidona como sendo muito similar a de beta-bloqueadores.

Avaliando-se a dosagem, eficácia semelhante foi relatada para 15 mg de clortalidona (formulação polimérica biocompatível) uma vez ao dia e 25 mg de clortalidona (formulação regular) uma vez ao dia no tratamento de hipertensão leve. A redução da pressão arterial foi semelhante entre os grupos e superior ao placebo duas semanas após o início do tratamento. A hipocalcemia foi menos significativa na dose menor de clortalidona.

A clortalidona é efetiva no tratamento de edemas de diversas origens. Os efeitos favoráveis do medicamento no edema podem ser observados após 2 dias de tratamento, mas a perda de peso pode demorar até duas semanas para ocorrer. Quando combinada com furosemida a clortalidona é eficaz no tratamento inclusive de edemas refratários.

Na profilaxia do desenvolvimento de cálculos de oxalato de cálcio, a clortalidona mostrou-se efetiva. Em estudo duplo-cego, randômico, foram administradas doses diárias de 25 ou 50 mg de clortalidona. Observou-se 90% de decréscimo nas proporções preditivas de cálculos de oxalato de cálcio para ambas as dosagens de clortalidona.

Num estudo envolvendo 4.736 idosos com pressão sistólica entre 160 e 219 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg foram administradas, numa primeira etapa, 12,5 ou 25 mg de clortalidona aos pacientes. Um acompanhamento de 4 anos e meio demonstrou que

a insuficiência cardíaca fatal e não-fatal ocorreu em 55 de 2.365 pacientes sob o efeito da terapia e em 105 de 2.371 pacientes tratados com placebo. Observou-se proteção efetiva da clortalidona contra a insuficiência cardíaca e uma redução de risco de 80% em pacientes com infarto do miocárdio prévio ao tratamento.

Na terapêutica as tiazidas, em geral, têm sido identificadas como efetivas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva leve, tanto aguda quanto crônica, oferecendo remoção de fluidos extracelulares e, conseqüentemente, de seus sintomas.

INDICAÇÕES

1. Hipertensão arterial essencial, nefrogênica ou sistólica isolada; como terapia primária ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.
2. Insuficiência cardíaca congestiva estável de grau leve a moderado (classe funcional II ou III da New York Heart Association, NYHA).
3. Edema de origem específica:
 - Edema decorrente de insuficiência venosa periférica crônica; terapia de curto prazo, se medidas físicas provarem ser insuficientes;
 - Ascite decorrente de cirrose hepática em pacientes estáveis sob controle rigoroso;
 - Edema decorrente de síndrome nefrótica.
4. Tratamento profilático de cálculo de oxalato de cálcio recorrente, em pacientes com hipercalemiúria normocalcêmica idiopática.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Anúria, insuficiência hepática grave e insuficiência renal grave (*clearance* (depuração) de creatinina menor do que 30 mL/min).
- Hipersensibilidade à clortalidona, a outros derivados sulfonamídicos ou a qualquer um dos excipientes.
- Hipocalemia refratária ou condições que envolvam perda aumentada de potássio, hiponatremia e hipercalemia.
- Hiperuricemia sintomática (história de gota ou cálculo de ácido úrico).
- Hipertensão durante a gravidez.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O comprimido deve ser ingerido de preferência pela manhã, com o auxílio de um líquido e junto com algum alimento.

Quando acontecer do paciente se esquecer de tomar uma dose, ele deve ingeri-la logo que se lembrar; no entanto se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida não deve ser tomada e o paciente deve retornar ao esquema de tratamento. A dose não deve ser dobrada.

POSOLOGIA

Como ocorre com todos os diuréticos, a terapia deve ser iniciada com a menor dose possível. Essa dose deve ser titulada de acordo com a resposta individual do paciente para se obter o benefício terapêutico máximo, enquanto se mantêm os efeitos colaterais em nível mínimo.

Recomenda-se uma dose única diária ou em dias alternados, administrada pela manhã, com alimento.

- Hipertensão

A variação da dose clinicamente eficaz é de 12,5 a 50 mg/dia. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 ou 25 mg/dia, sendo a última suficiente para produzir o efeito hipotensivo máximo na maioria dos pacientes. O efeito total é atingido após 3 a 4 semanas para uma determinada dose. Se a redução da pressão arterial for inadequada com 25 ou 50 mg/dia, recomenda-se um tratamento combinado com outros fármacos anti-hipertensivos, tais como: betabloqueadores, reserpina e inibidores da ECA (vide Advertências).

- Insuficiência cardíaca congestiva estável (classe funcional II ou III)

A dose inicial recomendada é de 25 a 50 mg/dia; em casos graves, pode-se aumentar a dose até 100 a 200 mg/dia. A dose usual de manutenção é a menor dose efetiva, por exemplo 25 a 50 mg diariamente ou em dias alternados. Se a resposta for inadequada, pode-se adicionar ao tratamento um digitálico, um inibidor da ECA ou ambos (vide Advertências).

- Edema de origem específica (vide Indicações)

A menor dose eficaz é identificada por titulação e administrada somente durante períodos limitados. Recomenda-se que as doses não devem exceder a 50 mg/dia.

- Tratamento profilático do cálculo de oxalato de cálcio recorrente em hipercaleiúria normocalcêmica

Na maioria dos casos a dose profilática ótima é 25 mg/dia. A eficácia não aumenta com doses acima de 50 mg/dia.

- Crianças e adolescentes

Dados de estudos clínicos sobre o uso de HIGROTON nesta população de pacientes é limitado. Em crianças e adolescentes com peso superior a 40 Kg, recomenda-se uma dose inicial de 12,5 mg (0,3 mg/Kg), sendo que a dose máxima de manutenção não deve exceder 50 mg/dia.

A menor dose eficaz deve ser usada em crianças e adolescentes..

- Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

A menor dose padrão efetiva de Higoiron é também recomendada a pacientes com insuficiência renal leve e a pacientes idosos (vide Farmacocinética). Nos pacientes idosos, a eliminação de clortalidona é mais lenta do que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, recomenda-se rigorosa observação médica quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona.

Higoiron e os diuréticos tiazídicos perdem seu efeito diurético quando o *clearance* (depuração) de creatinina é < 30 mL/min.

ADVERTÊNCIAS

Higroton deve ser usado com cautela em pacientes com função hepática comprometida ou doença hepática progressiva, uma vez que, pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico, causadas pelos diuréticos tiazídicos, podem precipitar coma hepático, especialmente em cirrose hepática (vide Contra-indicações).

Higroton deve ser usado com cautela também em pacientes com doença renal grave. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia nesses pacientes, e os efeitos de administrações repetidas podem ser cumulativos.

- Eletrólitos

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado com distúrbios eletrólíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. Hipocalcemia pode sensibilizar o coração ou aumentar sua resposta aos efeitos tóxicos dos digitálicos.

Como ocorre com todos os diuréticos tiazídicos, a perda urinária de potássio induzida por Higroton é dose-dependente e sua extensão varia de indivíduo para indivíduo. Com doses de 25 a 50 mg/dia, a concentração sérica de potássio diminui em média 0,5 mmol/L. Para tratamento crônico, as concentrações séricas de potássio devem ser monitorizadas no início do tratamento e após 3 a 4 semanas. Depois disso, se o balanço de potássio não for perturbado por fatores adicionais (por ex., vômito, diarreia, alteração na função renal etc.), devem ser feitos controles a cada 4 a 6 meses.

Se necessário, Higroton pode ser combinado com suplementos orais de potássio ou com um diurético poupador de potássio (por ex., triantereno). Nos casos de tratamento combinado, o potássio sérico deve ser monitorizado. Se ocorrer hipocalcemia acompanhada por sinais clínicos (por ex., fraqueza muscular, parestesia e alteração no ECG), Higroton deve ser descontinuado.

Em pacientes que também recebem inibidores da ECA, deve-se evitar o tratamento combinado de Higroton com sais de potássio ou com diuréticos poupadores de potássio.

A monitorização dos eletrólitos séricos está particularmente indicada em pacientes idosos, em pacientes com ascite decorrente de cirrose hepática e em pacientes com edema secundário à síndrome nefrótica, sendo que nesta, Higroton deve ser usado somente sob controle rigoroso, em pacientes normocalêmicos e sem sinais de depleção de volume.

- Efeitos metabólicos

Higroton pode aumentar o nível sérico de ácido úrico, mas crises de gota são raramente observadas durante o tratamento crônico.

Embora a tolerância à glicose possa ser afetada de maneira adversa, em pacientes sob tratamento, diabetes mellitus ocorre muito raramente.

Em pacientes submetidos a tratamento de longo prazo com tiazidas e diuréticos semelhantes à tiazida, foram relatados aumentos pequenos e parcialmente reversíveis nas concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicérides ou lipoproteínas de baixa densidade. A importância clínica desses achados encontra-se em discussão.

Higroton não deve ser usado como fármaco de primeira linha para tratamento a longo prazo em pacientes com diabetes mellitus evidente ou em pacientes que recebem terapia para hipercolesterolemia (dieta ou terapia combinada).

- Outros efeitos

O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA é potencializado por agentes que aumentam a atividade da renina plasmática (diuréticos). Recomenda-se que a dose de diurético seja reduzida ou que o mesmo seja retirado por 2 ou 3 dias e, ou que a terapia com inibidores de ECA comece com baixa dosagem.

Gravidez e lactação

A clortalidona enquadra-se na categoria B de risco na gravidez.

Higroton, como outros diuréticos, pode causar hipoperfusão placentária. Os diuréticos tiazídicos entram na circulação fetal e podem causar distúrbios eletrolíticos. Foi relatada trombocitopenia neonatal com o uso de tiazídicos e diuréticos correlatos. Portanto, Higroton não deve ser usado durante a gestação, a menos que não haja alternativa mais segura.

A clortalidona passa para o leite materno. Por razões de segurança, deve-se evitar o uso de Higroton em lactantes.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal.

A menor dose padrão efetiva de Higroton é também recomendada a pacientes idosos (vide Farmacocinética). Nos pacientes idosos, a eliminação de clortalidona é mais lenta do que em jovens adultos saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Portanto, recomenda-se rigorosa observação médica quando pacientes em idade avançada forem tratados com clortalidona.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas.

Higroton, especialmente no início do tratamento, pode prejudicar as reações do paciente, como por exemplo, quando dirigir veículos e, ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os diuréticos aumentam o nível de lítio no sangue; portanto, esse nível deve ser monitorizado em pacientes sob terapia concomitante de Higroton com lítio. Onde o tratamento com lítio induziu poliúria, os diuréticos podem exercer um efeito anti-diurético paradoxal.

Os diuréticos potencializam a ação dos derivados do curare e dos fármacos anti-hipertensivos (por ex., guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas de cálcio e inibidores da ECA).

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado por corticosteróides, ACTH, beta2-agonistas, anfotericina e carbenoxolona.

Pode ser necessário reajustar a dosagem de insulina e de agentes antidiabéticos orais.

Hipocalemia ou hipomagnesemia induzida por tiazida pode favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (vide Advertências).

A administração concomitante de certos medicamentos antiinflamatórios não-esteróides (por ex., indometacina) pode reduzir a atividade diurética e anti-hipertensiva dos diuréticos, tendo ocorrido casos isolados de deterioração da função renal em pacientes predispostos.

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol, aumentar o risco de reação adversa causada por amantadina, aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido, reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos (ex., ciclofosfamida e metotrexato) e potencializar seu efeito mielossupressor.

A biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno), aparentemente em função de uma diminuição da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico.

A absorção de diuréticos tiazídicos é prejudicada pela presença de resinas de troca aniônica como a colestiramina. Pode-se esperar uma diminuição do efeito farmacológico.

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com vitamina D ou sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico por aumentar a reabsorção tubular do cálcio.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

Ingestão concomitante com outras substâncias: o paciente deve evitar a ingestão de álcool, pois o álcool pode levar ao aumento ou à diminuição da pressão arterial e aumentar a possibilidade de tonturas ou fraqueza.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estimativa de frequência: muito raras < 0,01%; raras ≥ 0,01% a < 0,1%; incomuns ≥ 0,1% a < 1%; comuns ≥ 1% a < 10%; muito comuns ≥ 10%.

- Distúrbios eletrolíticos e metabólicos

Muito comuns: principalmente em doses mais elevadas, hipocalemia, hiperuricemia e aumento dos lipídios sanguíneos.

Comuns: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglicemia.

Raras: hipercalcemia, glicosúria, piora do estado metabólico de diabetes e gota.

Muito rara: alcalose hipoclorêmica.

- Pele

Comuns: urticária e outras formas de *rash* (erupção) cutâneo.

Rara: fotossensibilização.

- Fígado

Raras: colestase intra-hepática ou icterícia.

- Sistema cardiovascular

Comuns: hipotensão postural, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos.

Rara: arritmias cardíacas.

- Sistema nervoso central

Comuns: vertigem.

Raras: parestesia e cefaléia.

- Trato gastrointestinal

Comuns: perda de apetite e distúrbios gastrointestinais leves.

Raras: náuseas leves e vômitos, dor gástrica, constipação e diarreia.

Muito rara: pancreatite.

- Sangue

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e eosinofilia.

- Outros

Comuns: impotência.

Rara: distúrbios da visão.

Muito raras: edema pulmonar idiossincrásico (distúrbios respiratórios), nefrite intersticial alérgica e vasculite.

SUPERDOSE

Os seguintes sinais e sintomas podem ocorrer na intoxicação decorrente de superdose: vertigem, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e distúrbios eletrolíticos associados a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Quando ocorre a superdose, o tratamento indicado é indução de vômito ou lavagem gástrica e administração de carvão ativado, se o paciente estiver consciente. Também, pode ser indicada a reposição hidroeletrólítica intravenosa.

ARMAZENAGEM

O produto deve ser conservado sob temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

A data de validade está impressa no cartucho. Não use o produto após a data de validade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Venda sob prescrição médica.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Reg. MS - 1.0068.0067

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

BDI 18.09.96+MS02+DOU 28.07.08 + MS 24.06.08