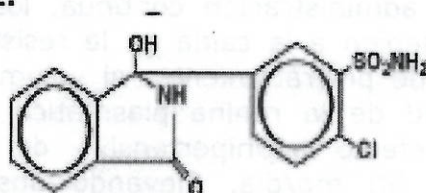


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****KLOSAL^{MR}
CLORTALIDONA
Comprimidos 50 mg****FORMULA ESTRUCTURAL:**

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
02 AGO 2011	
N° Ref.	RF215577/10
N° Registro	F-18796/11
Firma Profesional.	[Firma]

NOMBRE QUIMICO: 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)benzenesulfonamide

Peso molecular: 338.76

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Antihipertensivo

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Clortalidona 50 mg

Excipientes c.s.: Povidona, Amidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio, Lactosa.

FARMACODINAMIA:

La clortalidona es una benzotiadiazina (tiazida) -diurético relacionado con acción de larga duración. La tiazida y los diuréticos tiazídicos actúan primariamente sobre el túbulo renal distal (parte sinuosa), inhibiendo la reabsorción de NaCl⁻ (por antagonismo del cotransportador de Na⁺, Cl⁻) y promoviendo la reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo no conocido). La distribución marcada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o tasa de flujo incrementada permite aumentar la secreción y excreción de K⁺ e H⁺. En personas con función renal normal, la diuresis es inducida después de la administración de tan solo 12.5 mg de clortalidona. El incremento resultante en la excreción urinaria de sodio y cloruro y el menos prominente incremento en potasio urinario son dosis dependientes y ocurre tanto en pacientes

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg

normales como edematosos. El efecto diurético se instala después de 2 a 3 horas, y alcanza su máximo después de 4 a 24 horas y puede persistir de 2 a 3 días la diuresis inducida por tiazida inicialmente puede disminuir el volumen plasmático, el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede posiblemente ser activado.

En los individuos hipertensos, la clortalidona reduce lentamente la presión sanguínea elevada. Con la administración continua, los efectos hipotensores se mantienen probablemente debido a la caída en la resistencia periférica; el gasto cardíaco regresa a valores de pretratamiento, el volumen plasmático permanece algo reducido y la actividad de la renina plasmática puede ser elevada. A la administración crónica el efecto antihipertensivo de la clortalidona es dosis dependiente entre 12.5 y 50 mg/día. Elevando dosis arriba de 50 mg se incrementan las complicaciones metabólicas y es raramente de beneficio terapéutico.

Como con otros diuréticos, cuando la clortalidona es dada como monoterapia, el control de la presión sanguínea es alcanzado en aproximadamente la mitad de los pacientes con hipertensión leve a moderada. En general, el anciano y el negro responden bien a los diuréticos dados con terapia primaria. Los estudios clínicos aleatorizados en el anciano han demostrado que el tratamiento de hipertensión o la hipertensión sistólica predominante en ancianos con dosis bajas de diuréticos tiazídicos incluyendo clortalidona, reduce el stroke cerebrovascular, la enfermedad cardíaca coronaria y la morbilidad cardiovascular.

El tratamiento combinado con otros antihipertensivos potencializan los efectos reductores de la presión sanguínea. En una gran proporción los pacientes que fallaron a responder adecuadamente a la monoterapia, un decremento adicional en la presión sanguínea puede ser así alcanzado, ~~ya que los diuréticos tiazídicos incluyendo la clortalidona reducen la excreción de Ca^{++} . Estos han sido usados para prevenir la formación de cálculos renales de oxalato de calcio. Además, la pérdida de hueso en las mujeres ancianas se ha reducido. Se ha descubierto que los diuréticos tiazídicos son útiles en la diabetes insípida.~~

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg de clortalidona es aproximadamente de 64%, el peak de las concentraciones sanguíneas son alcanzadas después de 8 a 12 horas. Para las dosis de 25 y 50 mg, los valores promedio de C_{max} de 1.5 mcg/ml (4.4 mcmol/l) y 3.2 mcmol/l respectivamente. A dosis diarias repetidas de 50 mg, se consiguen concentraciones sanguíneas promedio en estado estable de 7.2 mcg/ml (21.2 mcmol/l), medidos al final de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**

dosis intervalo de las 24 horas, son alcanzados en promedio al cabo de una a dos semanas.

Distribución: En la sangre solo una pequeña fracción de la clortalidona es libre debido a la extensiva acumulación en los eritrocitos y la unión a proteínas plasmáticas. Debido a la fijación de gran afinidad de unión a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos, solo el 1.4% de una cantidad total de la sangre fue descubierto en plasma a su estado estable durante el tratamiento con dosis de 50 mg. ***In vitro*** ~~In-vitro, la clortalidona se une aproximadamente en un 76% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina~~ la proteína plasmática unida a la clortalidona es aproximadamente de 76 y la principal proteína que se une es la albúmina.

La clortalidona cruza la barrera placentaria y pasa la leche materna. En madres tratadas con 50 mg de clortalidona al día antes y después del parto, los niveles de clortalidona en la sangre total fetal son aproximadamente 15% de aquellos medidos en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y la leche materna son aproximadamente de 4% del nivel correspondiente a la sangre materna.

Metabolismo: Su metabolismo y excreción hepática dentro de la bilis constituye una vía menor de eliminación. Aproximadamente el 70% de la dosis es excretada en un plazo de 120 horas, en la orina y en las heces, principalmente en forma inalterada.

Eliminación: La clortalidona es eliminada de la sangre total y plasma con una vida de eliminación promedio de 50 horas. La vida media de eliminación no es alterada después de la administración crónica. La mayor parte de una dosis absorbida de clortalidona es excretada por los riñones, con un promedio de depuración plasmática renal de 60 ml/min.

Grupos de pacientes especiales: La disfunción renal no altera la farmacocinética de la clortalidona, la tasa de factor ~~limitante~~ **limitante** en la eliminación del fármaco de la sangre o del plasma siendo más probablemente la afinidad de la droga a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. No requiere de ajuste de dosis de la clortalidona en pacientes con deterioro de la función renal.

En pacientes ancianos, al eliminación de la clortalidona es más lenta que en adultos jóvenes sanos, aunque la absorción es la misma. Por lo tanto se recomienda observación médica estricta a pacientes de edad avanzada tratados por clortalidona.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**INDICACIONES:****Hipertensión esencial, como monodroga o asociada a otros agentes.**

~~Hipertensión arterial esencial o nefrogénica o sistólica aislada, como terapia primaria combinación con otros agentes antihipertensivos.~~

~~Insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve a moderado (clases funcionales II o III). Edema de origen específico. Edema debido a insuficiencia venosa periférica crónica; tratamiento a corto plazo si las medidas físicas no son suficientes. Retención de líquidos en el síndrome premenstrual solamente si el aumento de peso es el síntoma principal y está bien documentado. Ascitis debido a cirrosis hepática en enfermos estables bajo control estricto. Edema a síndrome nefrótico. Profilaxis contra cálculos recurrentes de oxalato de calcio en pacientes con normocalcemia hipercalcémica idiopática.~~

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la sustancia activa y otros compuestos sulfamídicos. Anuria, insuficiencia renal o hepática graves. Hipopotasemia, hiponatremia e hipercalcemia refractarias. Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico) hipertensión durante el embarazo. Aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. ~~afecciones con aumento del tamaño de los tumores.~~ **Enfermedad de Addison no tratada. Terapia concomitante con litio.**

INTERACCIONES:

Ya que los diuréticos aumentan los niveles de litio sanguíneo, este último debe ser vigilado en pacientes que están bajo terapia de litio que estén tomando Clortalidona 50 mg al mismo tiempo. Donde el litio ha inducido poliuria, los diuréticos deben ejercer un efecto antidiurético paradójico. Los diuréticos potencializan la acción de los derivados del curare y los fármacos antihipertensivos (por ejemplo, la guanetadina, la metildopa, los β -bloqueadores, los vasodilatadores, los antagonistas de calcio, los inhibidores de la ECA). El efecto ~~hipocalémico~~ **hipocalémico** de los diuréticos puede ser incrementado por los corticosteroides ACTH, β_2 -agonistas, amfotericina y la carbenoxolona. Puede ser necesario el reajuste de la dosis de insulina y de los agentes antidiabéticos orales.

La ~~hipocalcemia~~ **hipocalcemia** o la hipomagnesemia inducidas por tiazidas pueden favorecer la ocurrencia de arritmias cardíacas inducidas por digital. La administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, la indometacina) puede debilitar la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos, y ya ha habido reportes aislados de un deterioro en la función renal en los pacientes predispuestos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg

La administración concurrente con diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina, resaltando el efecto hiperglicémico del diazóxido, y ~~reducir~~ **reduce** la excreción renal de los agentes citotóxicos (ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato) y potencializar sus efectos mielosupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida puede ser incrementada por agentes anticolinérgicos (por ejemplo la atropina, la biperidina, aparentemente debido a un decremento en la motilidad gastrointestinal y a la tasa de vaciamiento gástrico). La absorción de los diuréticos tiazídicos es deteriorada en la presencia de resinas de intercambio aniónico. Puede esperarse un decremento en el efecto farmacológico. La administración de los diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio pueden potencializar el incremento en el calcio sérico. El tratamiento concomitante con ciclosporinas puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

ADVERTENCIAS:

Electrolitos: El tratamiento con diuréticos tiazídicos ha sido asociado con alteraciones electrolíticas tales como la ~~hipocaliemia~~ **hipocaliemia**, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. La ~~hipocaliemia~~ **hipocaliemia** puede sensibilizar al corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de los digitálicos. Como todos los diuréticos tiazídicos, la excreción de potasio en la orina inducida por la Clortalidona 50 mg es dependiente de la dosis y varía en extensión de un sujeto a otro. Con 25 a 50 mg/día, el decremento de las concentraciones promedio de potasio sérico es de 0.5 mmol/L. Para el tratamiento crónico, las concentraciones de potasio sérico deben ser vigiladas **periódicamente** ~~al principio de la terapia y luego después de 3 a 4 semanas. Si el balance de potasio no es afectado por factores adicionales (por ejemplo vómito o diarrea, cambio en la función renal, etc.) se debe revisar cada 4 a 6 meses.~~ Si fuera necesario Clortalidona 50 mg puede ser combinado con suplementos de potasio oral o un diurético economizador de potasio (por ejemplo, ~~triamterena~~ **triamterena**). En los casos de tratamiento combinado el potasio sérico debe ser vigilado. Si la ~~hipocaliemia~~ **hipocaliemia** está acompañada de signos clínicos (por ejemplo debilidad muscular, paresias y alteraciones del ECG) se interrumpirá el tratamiento con Clortalidona 50 mg. El tratamiento combinado consistente de Clortalidona 50 mg y una sal potásica o un diurético economizador de potasio se debe evitar en pacientes que también estén recibiendo inhibidores de la ECA. La vigilancia de los electrolitos séricos está particularmente indicada en los ancianos en pacientes con ascitis debido a cirrosis hepática, y en pacientes con edema causados ~~por~~ **por** síndrome nefrótico. Para la última condición, Clortalidona 50 mg debe ser usado

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**

solo bajo estricto control de pacientes ~~normocalémicos~~ **normocalémicos** con ningún signo de disminución del volumen.

Efectos metabólicos: Clortalidona 50 mg puede elevar el nivel de ácido úrico sérico, pero son raramente observados ataques de gota durante el tratamiento crónico. Aunque la tolerancia a la glucosa puede ser afectada adversamente, la diabetes mellitus ocurre muy rara vez bajo el tratamiento. Fueron reportados en pacientes durante tratamientos a largo plazo con tiazidas y diuréticos tiazídicos, un pequeño y parcialmente reversible aumento en la concentración total de colesterol plasmático, triglicéridos, o lipoproteínas colesterol de baja densidad. La relevancia clínica de estos descubrimientos es un tema para debatir. Clortalidona 50 mg no debe ser usado como fármaco de primera línea para el tratamiento prolongado de pacientes con diabetes mellitus manifiesta o en sujetos que estén recibiendo terapia para la hipercolesteremia (dieta o tratamiento combinado).

Otros efectos: El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA es potenciado por agentes que incrementan la actividad de la renina plasmática (diuréticos).

Se recomienda que el diurético sea reducido en dosificación o que sea retirado por 2 a 3 días y/o terapia con el inhibidor de la ECA sea iniciado con una dosis baja. **Los pacientes deben ser monitorizados por varias horas después de la primera dosis.**

Advertencias: Clortalidona 50 mg debe ser usado con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que cambios menores en el balance líquido y de electrolitos debido a los diuréticos tiazídicos puede precipitar al coma hepático y especialmente en pacientes con cirrosis hepática. Clortalidona 50 mg también debe ser usado con precauciones en pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar a la azotemia en dichos pacientes y los efectos de la administración repetida pueden ser acumulativos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria de precisión: Clortalidona 50 mg puede deteriorar las reacciones del paciente, especialmente al principio del tratamiento por ejemplo cuando conduce u opera maquinaria.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Clortalidona 50 mg como otros diuréticos, puede causar hipoperfusión placentaria. Las tiazidas y diuréticos relacionados entran en la circulación fetal y pueden causar alteraciones

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**

electrolíticas. Se ha reportado trombocitopenia neonatal con las tiazidas y diuréticos relacionados. Por lo tanto, Clortalidona 50 mg no debe ser usado durante el embarazo, salvo cuando no haya alternativas. La clortalidona pasa a la leche que produce la madre. Por razones de seguridad se evitará utilizarlo en madres lactando.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagenesis, teratogenesis y sobre la fertilidad: La fertilidad puede restaurarse si existe infertilidad por hiperprolactinemia. No existen reportes de carcinogénesis, mutagénesis ni teratogénesis.

REACCIONES ADVERSAS:

Frecuencia estimada: Muy raros < 0.01%; raros de 0.01 a < 0.01%; poco comunes de 0.1 a < 1.0%; comunes de 1 a < 10%; muy comunes 10%.

Electrólitos y alteraciones metabólicas: Muy comunes: principalmente a dosis más altas, hipocalcemia, hiperuricemia y elevación de lípidos sanguíneos. Comunes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperglicemia. Raros: hipercalcemia, glucosuria, empeoramiento del estado de diabetes metabólica y gota. Muy raros: alcalosis hipoclorémica.

Piel: Comunes urticaria y otras formas eruptivas. Raros: fotosensibilización.

Hígado: Raros: ictericia.

Sistema cardiovascular: Comunes: hipotensión ortostática la cual puede agravarse por el alcohol, los anestésicos o los sedantes. Raros: arritmias cardíacas.

Sistema nervioso central: Comunes: vértigo. Raros: parestesias.

Tracto gastrointestinal: Comunes: pérdida de apetito y molestias gastrointestinales menores. Raros: náusea leve y vómito, dolor gástrico, constipación y diarrea. Muy raros: pancreatitis.

Sangre: Raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

Otros: Comunes: impotencia. Raros: trastorno de la visión. Muy raro: edema pulmonar idiosincrático (trastornos respiratorios), nefritis intersticial alérgica y vasculitis.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**POSOLÓGIA:**

Como todos los diuréticos la terapia debe ser iniciada con la dosis más baja posible. Esta dosis debe ser titulada de acuerdo a la respuesta individual del paciente para ganar el máximo beneficio terapéutico mientras se mantienen los efectos colaterales al mínimo. **Se recomienda una dosis diaria única, que debe ser tomada en la mañana, junto al desayuno** ~~Una dosis única se recomienda, ya sea diariamente o cada tercer día, el medicamento debe ser tomado en las mañanas con alimentos.~~

Hipertensión: Se recomienda una dosis de inicio de 25 mg/día. Esta dosis es suficiente para producir un efecto hipotensivo en la mayoría de los pacientes. Si la disminución de la presión arterial es inadecuada con 25 mg/día, entonces la dosis puede ser incrementada a 50 mg/día. Si se requiere una disminución adicional de la presión arterial, se recomienda el tratamiento combinado con otras terapias antihipertensivas. ~~El rango clínicamente útil es de 12.5 a 50 mg/día. Se recomienda iniciar las dosis ya sea con 12.5 o 25 mg/día. Se recomienda iniciar las dosis ya sea con 12.5 mg/día, esta última parece ser suficiente para producir el máximo efecto hipotensor en la mayoría de los pacientes. Para una dosis dada, el efecto pleno es alcanzado después de 3 a 4 semanas. Si el decremento en la presión sanguínea parece inadecuado con 25 ó 50 mg/día, se recomienda el tratamiento combinado con otros fármacos antihipertensivos, como los β -bloqueadores, la reserpina, los inhibidores de la ECA.~~

~~**Falla cardíaca crónica estable (clase funcional II/III):** La dosis inicial recomendada es de 25 a 50 mg/día; en casos severos, puede ser incrementada hasta 100 a 200 mg/día. La dosis usual de mantenimiento es la más baja efectiva, por ejemplo 25 a 50 mg ya sea diaria o cada tercer día. Si la respuesta resulta inadecuada, los digitálicos o un inhibidor de la ECA o ambos pueden ser agregados.~~

~~**Edema de origen específico:** La dosis efectiva más baja es para ser identificada por titulación y administrada solamente sobre periodos limitados. Se recomienda que las dosis no deben exceder de 50 mg/día.~~

~~**Profilaxis contra los cálculos recurrentes de oxalato de calcio en la normocalcemia hipercalcémica:** En la mayoría de los casos la dosis profiláctica óptima es de 25 mg/día. La eficacia no es realizada por las dosis mayores de 50 mg/día.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KLOSAL COMPRIMIDOS 50 mg**

~~**Niños:** La dosis efectiva más baja debe ser usada en los niños. Por ejemplo han sido utilizadas una dosis inicial de 0.5 a 1 mg/kg/48 horas y una dosis máxima de 1.7 mg/kg/48 horas.~~

Pacientes ancianos y pacientes con deterioro renal: La dosis estándar más baja efectiva de Clortalidona 50 mg es también recomendada para pacientes con insuficiencia renal leve y para pacientes ancianos. En pacientes ancianos, la eliminación de la clortalidona es más lenta que en los adultos jóvenes sanos, aunque la absorción es la misma. Por lo tanto, está indicada una observación médica cercana cuando se estén tratando pacientes de edad avanzada con la clortalidona.

Clortalidona 50 mg y los diuréticos tiazídicos pierden su efecto diurético cuando la depuración de creatinina es < 30 ml/min.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

En el envenenamiento debido a una sobredosis pueden ocurrir los siguientes signos y síntomas: Vértigo, náuseas, hipovolemia, hipotensión y trastornos electrolíticos asociados con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

Tratamiento: Inducción del vómito o lavado gástrico y administración de carbón activado si el paciente está consciente. Puede ser indicado proporcionar líquidos intravenosos y un reemplazo electrolítico.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

Mantener a no más de 25°C.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación: Envase conteniendo XXX comprimidos.

Registro ISP Nro.

Royal Pharma

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

