

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Klortalidon Sandoz 12,5 mg tablete  
Klortalidon Sandoz 25 mg tablete  
Klortalidon Sandoz 50 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Klortalidon Sandoz 12,5 mg tablete  
Svaka tableta sadrži 12,5 mg klortalidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:  
Svaka tableta sadrži 37 mg laktoze (u obliku hidrata).

Klortalidon Sandoz 25 mg tablete  
Svaka tableta sadrži 25 mg klortalidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:  
Svaka tableta sadrži 74 mg laktoze (u obliku hidrata).

Klortalidon Sandoz 50 mg tablete  
Svaka tableta sadrži 50 mg klortalidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:  
Svaka tableta sadrži 148 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Klortalidon Sandoz 12,5 mg tablete su bijele, okrugle i konveksne tablete bez ureza, promjera 5 mm.

Klortalidon Sandoz 25 mg tablete su blijedo ružičaste do crvenkaste, okrugle i konveksne tablete bez ureza, promjera 7 mm.

Klortalidon Sandoz 50 mg tablete su žute, okrugle i konveksne tablete bez ureza, promjera 9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Klortalidon Sandoz je indiciran u odraslih za liječenje:

- edema srca, jetre i bubrega
- hipertenzije
- srčane insuficijencije (manifestno zatajenje srca)
- bubrežnog dijabetesa insipidusa, ako su druge medicinske mjere neprikladne.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doza se temelji na individualnim simptomima i bolesnikovom odgovoru na liječenje. Potrebno je koristiti najnižu dozu za održavanje optimalne djelotvornosti. Doza se mora osobito oprezno odabrati kod bolesnika s koronarnom bolešću srca ili cerebrosklerozom, kao i kod stanja nakon infarkta miokarda ili apopleksije.

Vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

### Edem srca, jetre i bubrega, zatajenje srca

Početna doza:

50 – 100 mg klortalidona dnevno.

Najveća doza:

200 mg klortalidona dnevno, budući da više doze ne pojačavaju učinak.

Doza održavanja:

25 – 50 mg klortalidona dnevno.

### Hipertenzija

Početna doza:

12,5 – 50 mg klortalidona dnevno.

Doza održavanja:

12,5 – 25 mg klortalidona dnevno.

Početnu dozu potrebno je smanjivati individualno.

### Bubrežni dijabetes insipidus

Početna doza:

100 mg klortalidona dvaput dnevno.

Doza održavanja:

50 mg klortalidona dnevno.

### *Starije osobe i oštećenje funkcije bubrega*

Za starije bolesnike i/ili bolesnike s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30 – 60 ml/min i/ili serumski kreatinin 1,1 – 1,8 mg/100 ml), doza se mora prilagoditi na temelju terapijskih zahtjeva i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

Tiazidski diuretici i analozi tiazida, uključujući klortalidon, gube svoju učinkovitost u slučajevima teške bubrežne insuficijencije, tj. kod klirensa kreatinina ispod 30 ml/min i/ili serumskog kreatinina iznad 1,8 mg/100 ml (vidjeti dio 4.3).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Za bolesnike s oštećenjem jetre, oštećenje se mora uzeti u obzir kod odlučivanja o dozi klortalidona. U slučajevima teških poremećaja jetrene funkcije, klortalidon se ne smije uzimati (vidjeti dio 4.3).

### *Oštećenje funkcije srca*

Za bolesnike s teškom srčanom dekompenzacijom, moguće je da se klortalidon više neće apsorbirati.

### *Pedijatrijska populacija*

Budući da je iskustvo s liječenjem nedostatno, klortalidon se ne smije koristiti u djece.

### Način primjene

Ovaj lijek se mora uzimati s dovoljno tekućine (1 čašom vode).

Jednokratnu dozu treba uzeti ujutro uz doručak; kod primjene dvaput dnevno, dozu treba uzeti i uz večeru.

Doza se ne smije povećavati dok ne prođe 2 do 3 tjedna.

Ordinirajući liječnik određuje trajanje primjene.

Nakon duljeg razdoblja liječenja, klortalidon se općenito ne smije obustaviti naglo već postupno.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge tiazide i derivate sulfonamida (križne reakcije; upozorenje za bolesnike s bronhalnom astmom) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anurija (proizvodnja urina ispod 100 ml/24 h)
- teško oštećenje funkcije bubrega (s izrazito ograničenom proizvodnjom urina; klirens kreatinina manji od 30 ml/min i/ili serumski kreatinin iznad 1,8 mg/100 ml)
- glomerulonefritis
- teško oštećenje funkcije jetre (predkoma i hepatička koma)
- hiperkalcijemija
- hipokalijemija otporna na terapiju ili stanja s povećanom deplecijom kalija
- teška hiponatrijemija
- simptomatska hiperuricemija.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Oštećenje funkcije bubrega

Klortalidon Sandoz se smije samo s oprezom primjenjivati u bolesnika s poremećajima bubrega.

Za bolesnike s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30 – 60 ml/min i/ili serumski kreatinin 1,1 – 1,8 mg/100 ml), dozu je potrebno prilagoditi na temelju terapijskih zahtjeva i podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

Tiazidski diuretici i analozi tiazida, uključujući klortalidon, gube svoj diuretički učinak u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina ispod 30 ml/min i/ili serumski kreatinin iznad 1,8 mg/100 ml) (vidjeti dio 4.3).

Tiazidi mogu potaknuti azotemiju u bolesnika s poremećajem bubrega. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogu se razviti kumulativni učinci djelatne tvari. Ako bubrežna insuficijencija progredira, obilježena povećanjem ukupnog sadržaja dušika u krvi, bez proteinskog dušika, mora se kritički ocijeniti nastavak liječenja. Mora se razmotriti prekid diuretske terapije.

U slučaju kronične zlorabe diuretika moguć je razvoj pseudo-Bartterovog sindroma s posljedičnim edemom. Edem je manifestacija povišenih razina renina, koje uzrokuju sekundarni hiperaldosteronizam.

Antihipertenzivni učinak ACE inhibitora potencira se tvarima koje povećavaju aktivnosti renina u plazmi (diureticima). Stoga se mora obustaviti diuretsku terapiju 2 – 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom kako bi se smanjila mogućnost hipotenzije na početku liječenja.

#### Koroidalni izljev, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid ili lijekovi koji su derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja rezultira koroidalnim izljevom s defektom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene vidne oštine ili boli u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno je liječenje čim prije prekinuti primjenu lijeka. Moglo bi biti potrebno razmotriti promptna medicinska ili kirurška liječenja ako intraokularni tlak ostane nekontroliran. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

### Oštećenje funkcije jetre

Klortalidon Sandoz se mora koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnim poremećajem jetre budući da čak i male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita uzrokovane tiazidskim diureticima mogu potaknuti hepatičku komu, osobito u bolesnika s cirozom jetre (vidjeti dio 4.3).

### Metabolički i endokrini učinci

Bolesnike sa šećernom bolešću ili gihtom mora se posebno pazljivo pratiti.

Tiazidska terapija mogla bi negativno utjecati na toleranciju glukoze. Metaboličko stanje moglo bi se pogoršati u bolesnika s manifestnom šećernom bolešću tako da će dozu inzulina ili peroralnih lijekova za snižavanje šećera u krvi možda biti potrebno prilagoditi. Latentna šećerna bolest mogla bi se pojaviti tijekom tiazidske terapije.

Razina mokraćne kiseline u krvi mogla bi se povećati tijekom liječenja lijekom Klortalidon Sandoz; međutim, napadaji gihta rijetko su se događali tijekom dugotrajne terapije.

Manja i djelomice reverzibilna povećanja koncentracija ukupnog kolesterola, LDL kolesterola ili triglicerida u plazmi opažena su u bolesnika na dugotrajnoj terapiji tiazidima i diureticima povezanim s tiazidima.

### Neravnoteže elektrolita

Tijekom terapije diureticima mora se redovito mjeriti elektrolite u serumu (osobito kalij, natrij, kalcij) u odgovarajućim intervalima.

Stalno praćenje elektrolita u serumu osobito je indicirano u starijih bolesnika, bolesnika s ascitesom koji je rezultat ciroze jetre i u bolesnika s edemom bubrežnog porijekla. U takvim se uvjetima Klortalidon Sandoz smije koristiti samo uz pažljivo praćenje te samo u bolesnika s normalnim razinama kalija i bez znakova deplecije volumena.

Tiazidski diuretici, uključujući klortalidon, mogu uzrokovati neravnoteže tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozna). Znakovi upozorenja za neravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, nemir, bol u mišićima ili mišićni grčevi, slabost mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i probavne tegobe poput mučnine i povraćanja.

Hipokalijemija može i senzibilizirati srce te povećati osjetljivost na toksične učinke srčanih glikozida.

Rizik od hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika bez dostatnog oralnog unosa elektrolita i u bolesnika koji primaju konkomitantnu terapiju kortikosteroidima, ACTH-om, srčanim glikozidima ili laksativima (vidjeti dio 4.5). Te se bolesnike mora pratiti osobito pažljivo.

Kao što je slučaj sa svim tiazidskim diureticima, kaliureza inducirana lijekom Klortalidon Sandoz ovisna je o dozi i njezin razmjer ovisi od osobe do osobe. Pri dozi od 25 mg na dan, prosječan pad koncentracije kalija u serumu je 0,5 mmol/l. U slučaju dugotrajnog liječenja, koncentracija kalija u serumu mora se mjeriti na početku te zatim nakon 3 – 4 tjedna. Dokle god na ravnotežu kalija ne utječu dodatni čimbenici (npr. povraćanje, proljev, promjena bubrežne funkcije, itd.), koncentracija kalija u serumu može se određivati svakih 4 – 6 mjeseci.

Ako se pokaže potrebnim, klortalidon se može kombinirati s oralnim dodacima kalija ili diureticima koji štede kalij (npr. triamteren). U slučaju kombinirane terapije, mora se pratiti razina kalija u serumu. Ako je hipokalijemija popraćena kliničkim simptomima (npr. mišićna slabost, pareza i promjene na EKG-u), klortalidon se mora obustaviti.

Kombinacija lijeka Klortalidon Sandoz i dodataka kalija ili diuretika koji štede kalij mora se izbjegavati u bolesnika koji istovremeno dobivaju ACE inhibitore, osim ako je to apsolutno nužno.

Dilucijska hiponatrijemija može nastupiti po jako toplom vremenu u bolesnika koji pate od edema. Manjak klorida općenito je blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi bi mogli smanjiti izlučivanje kalcija u urinu i uzrokovati prolazno i blago povišenje kalcija u serumu bez poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Značajna hiperkalcijemija može biti naznaka skrivenog hiperparatiroidizma. Tiazide se mora obustaviti prije pretrage funkcije paratiroidne žlijezde.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u urinu. To bi moglo dovesti to hipomagnezijemije.

#### Zatajivanje srca

U bolesnika s teškom srčanom dekompenzacijom (izraženim edemom), klortalidon se zapravo možda neće više apsorbirati.

#### Ostalo

Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti u bolesnika s alergijama ili bronhalnom astmom u anamnezi ili bez njih.

#### **Posebne napomene**

Tijekom liječenja lijekom Klortalidon Sandoz potrebno je redovito pratiti elektrolite u serumu (osobito kalij, natrij i kalcijeve ione), kreatinin i ureju, lipide u serumu (kolesterol i trigliceride), mokraćnu kiselinu i glukozu u krvi.

Tijekom liječenja lijekom Klortalidon Sandoz bolesnik se mora pobrinuti da unosi dovoljno tekućine i jede hranu bogatu kalijem (banane, povrće, orašaste plodove) zbog povećane deplecije kalija.

Liječenje hipertenzije lijekom Klortalidon Sandoz zahtijeva redovito liječničko praćenje.

#### **Terapija lijekom Klortalidon Sandoz se mora obustaviti u slučaju**

- dekompenzirane neravnoteže elektrolita rezistentne na terapiju
- reakcija preosjetljivosti
- izraženih probavnih tegoba
- poremećaja središnjeg živčanog sustava
- pankreatitisa
- promjena u krvnoj slici (anemija, leukopenija, trombocitopenija)
- akutnog kolecistitisa
- razvoja vaskulitisa
- pogoršanja postojeće kratkovidnosti
- serumske koncentracije kreatinina iznad 1,8 mg/100 ml ili klirensa kreatinina ispod 30 ml/min.

#### Učinci zlouporabe radi dopinga

Uporaba lijeka Klortalidon Sandoz može dati pozitivne rezultate na doping testovima. Zdravstvene posljedice korištenja lijeka Klortalidon Sandoz kao sredstva za doping ne mogu se ignorirati, a ozbiljni rizici za zdravlje ne mogu se isključiti.

#### Posebno upozorenje oko pomoćnih tvari

#### **Ovaj lijek sadrži laktozu**

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **Ovaj lijek sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Sljedeće se interakcije mogu javiti kod istodobne primjene klortalidona i lijekova ili tvari navedenih u nastavku:

#### **Sljedeće se kombinacije ne preporučuju**

##### Litij

Istodobna primjena lijeka Klortalidon Sandoz i litija dovodi do jačanja kardiotsičnog i neurotsičnog učinka litija zbog smanjenog izlučivanja litija. Ako je, pak, uzimanje diuretika neizbježno, potrebno je pažljivo pratiti razine litija u krvi i prilagoditi dozu.

#### **Sljedeće kombinacije zahtijevaju posebne mjere opreza**

##### Tvari koje mogu uzrokovati torsade de pointes:

- antiaritmici klase Ia (npr. kvinidin, hidrokvinin, dizopramid)
- antiaritmici klase III (npr. amiodaron, sotalol)
- određeni antipsihotici: fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol)
- ostali: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vincamin i.v.

Ako se te tvari primjenjuju istodobno s lijekom Klortalidon Sandoz, osobito u slučaju hipokalijemije, postoji povećani rizik od ventrikularnih aritmija, osobito torsade de pointes. Moraju se izmjeriti razine kalija u serumu te, ako je potrebno, poduzeti korektivne mjere prije početka primjene ove kombinacije. Redovito se moraju pratiti elektroliti u plazmi te provoditi praćenje EKG-om. Po mogućnosti se moraju koristiti tvari koje ne uzrokuju torsade de pointes u prisutnosti hipokalijemije.

##### ACE inhibitori (npr. kaptopril, enalapril)

Uzimanje ACE inhibitora (npr. kaptopril, enalapril) tijekom liječenja lijekom Klortalidon Sandoz stvara rizik od jakog pada krvnog tlaka i pogoršanja bubrežne funkcije na početku liječenja.

Diuretsku terapiju se stoga mora obustaviti 2 – 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom kako bi se smanjila mogućnost hipotenzije kod uvođenja terapije.

##### Nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. indometacin, acetilsalicilatna kiselina) uključujući COX-2 inhibitore, salicilate

Nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. indometacin, acetilsalicilatna kiselina), uključujući COX-2 inhibitore i salicilate, mogu smanjiti antihipertenzivni i diuretski učinak lijeka Klortalidon Sandoz. Unos visokih doza salicilata može pojačati toksični učinak salicilata u središnjem živčanom sustavu. Za bolesnike koji razviju hipovolemiju tijekom terapije lijekom Klortalidon Sandoz, istodobna primjena nesteroidnih upalnih lijekova mogla bi potaknuti akutno zatajenje bubrega.

##### Kaliuretski diuretici (npr. furosemid), glukokortikoidi, ACTH, karbenoksolon, penicilin G, salicilati, stimulirajući laksativi, amfotericin B (parenteralni)

Istodobna primjena lijeka Klortalidon Sandoz i ovih lijekova može dovesti do neravnoteža elektrolita, a osobito do pojačane deplecije kalija. To se mora imati u vidu osobito tijekom liječenja srčanim glikozidima. Razine kalija u serumu moraju se stoga pažljivo pratiti te se moraju poduzeti korektivne mjere ako je potrebno.

Ostali diuretici, ostali antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, vazodilatatori, metildopa, gvanetidin), nitrati, barbiturati, fenotiazini, triciklički antidepressivi, alkohol

Antihipertenzivni učinak lijeka Klortalidon Sandoz mogao bi se pojačati tim lijekovima ili konzumacijom alkohola.

#### Srčani glikozidi

U slučaju istodobnog liječenja srčanim glikozidima mora se napomenuti da, ako se razvije hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija zbog terapije lijekom Klortalidon Sandoz, miokard je osjetljiviji na srčane glikozide te se sukladno tome pojačavaju učinci i nuspojave srčanih glikozida.

#### **Interakcije su moguće i sa sljedećim kombinacijama**

Inzulin, oralni antidijabetički lijekovi, lijekovi za snižavanje mokraćne kiseline, simpatomimetici (norepinefrin, epinefrin)

Učinak ovih lijekova mogao bi biti oslabljen zbog istodobne primjene s lijekom Klortalidon Sandoz. Moglo bi se pokazati potrebnim prilagoditi dozu inzulina i oralnih antidijabetika.

Nedepolarizirajući (slični kurareu) mišićni relaksansi (npr. tubokurarin klorid)

Učinak mišićnih relaksansa sličnih kurareu može biti pojačan ili produljen lijekom Klortalidon Sandoz. U slučaju da se Klortalidon Sandoz ne može obustaviti prije korištenja mišićnih relaksansa sličnih kurareu, anesteziolog mora biti obaviješten o liječenju lijekom Klortalidon Sandoz.

Citostatski lijekovi (npr. ciklofosfamid, fluorouracil, metotreksat)

Klortalidon Sandoz bi mogao smanjiti bubrežno izlučivanje citostatika (npr. ciklofosfamid, fluorouracil, metotreksat). Ako se citostatici koriste istodobno, mora se očekivati povećanu toksičnost za koštanu srž (osobito granulocitopeniju).

Kolestiramin, kolestipol

Istodobna primjena kolestiramina ili kolestipola smanjuje apsorpciju lijeka Klortalidon Sandoz. Stoga se Klortalidon Sandoz mora uzeti najmanje jedan sat prije ili četiri do šest sati nakon tih lijekova.

Kalcijeve soli, vitamin D

Istodobna primjena lijeka Klortalidon Sandoz i kalcijevih soli ili vitamina D može dovesti do povećanih razina kalcija u serumu uslijed smanjenog izlučivanja.

Alopurinol

Klortalidon Sandoz bi mogao pojačati reakcije preosjetljivosti na alopurinol.

Amantadin

Klortalidon Sandoz bi mogao povećati rizik od štetnih događaja koji uzrokuje amantadin.

Beta blokatori, diazoksid

Postoji povećani rizik od hiperglikemije kad se lijek Klortalidon Sandoz i beta blokatori primjenjuju istodobno.

Ciklosporin

Istodobna primjena ciklosporina mogla bi povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija nalik gihtu.

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden)

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden) mogu uzrokovati povećanje bioraspoloživosti tiazidskih diuretika, vjerojatno zbog smanjene gastrointestinalne pokretljivosti i smanjenog gastičkog pražnjenja.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Klortalidon Sandoz se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Klortalidon bi, poput drugih diuretika, mogao smanjiti perfuziju posteljice. Tiazidi i derivati tiazida također bi mogli prijeći u krvotok fetusa i uzrokovati poremećaje elektrolita. U novorođenčadi je zabilježena trombocitopenija tijekom liječenja tiazidom i derivatima tiazida.

### Dojenje

Djelatna tvar u lijeku Klortalidon Sandoz, klortalidon, izlučuje se u majčino mlijeko. Iz sigurnosnih razloga majke koje doje ne smiju koristiti Klortalidon Sandoz ili trebaju prekinuti dojenje.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju interindividualnih razlika u reakciji, lijek bi mogao toliko utjecati na sposobnost reagiranja da smanji sposobnost aktivnog sudjelovanja u prometu, upravljanja strojevima ili rada bez sigurnog uporišta. To osobito vrijedi za početak liječenja, kod povećavanja doze, u kombinaciji s drugim antihipertenzivima, kod prijelaza na druge lijekove te u interakciji s alkoholom.

## 4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznat o
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, eozinofilija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija (pretežno pri većim dozama); hiperuricemija, koja može dovesti do napadaja gihta u predisponiranih bolesnika; povećanje razine kolesterola i triglicerida	Hiponatremija, hipomagnezijemija, hiperglikemija i glikozurija; metaboličko stanje bolesnika s manifestnim dijabetesom mellitusom može se pogoršati, može se pojaviti latentni dijabetes melitus; povećanje spojeva koji sadrže dušik (urea, kreatinin), osobito na početku liječenja	Hiperkalcemija	Hipokloremijska alkalozija	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, ošamućenost, slabost	Parestezija		
Poremećaji oka			Smetnje vida, ograničeno		Koroidalni izljevi,



			stvaranje suzne tekućine		akutni glaukom zatvoreno g kuta
Srčani poremećaji		Hipotenzija, poremećaj ortostatske regulacije, lupanje srca (palpitacije)	Srčane aritmije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Idiosinkratski (povezan s alergijom) plućni edem, otežano disanje	
Poremećaji probavnog sustava		Gubitak apetita, suha usta, probavne tegobe, mučnina, povraćanje, bolovi u gornjem dijelu abdomena, tegobe nalik grčevima u području abdomena, zatvor, proljev		Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči			Intrahepatična kolestaza ili žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijske kožne reakcije kao što su egzantem, urtikarija (koprivnjača), pruritus (svrbež)	Reakcije fotoosjetljivosti, alergijski vaskulitis		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Hipotonija skeletnih mišića, mišićni grčevi			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Alergijski intersticijski nefritis	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Impotencija			

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

##### Simptomi

Klinička slika akutnog ili kroničnog predoziranja ovisi o razmjeru deplecije tekućine i elektrolita.

Sljedeći se simptomi mogu pojaviti uslijed predoziranja:

Ošamućenost i slabost, mučnina, bol u mišićima i mišićni grčevi (npr. grčevi u potkoljenicama), glavobolje, tahikardija, hipotenzija i ortostatska intolerancija, neravnoteža elektrolita (hipokalijemija i/ili hiponatrijemija). Hemokoncentracija, konvulzije, omaglica, letargija, stanja smetenosti, cirkulatorni kolaps i akutno zatajenje bubrega mogu se pojaviti kao rezultat dehidracije i hipovolemije.

Umor, mišićna slabost, parestezija, pareza, apatija, meteorizam i zatvor ili srčane aritmije mogu se pojaviti kao rezultat hipokalijemije. Teška deplecija kalija može dovesti do paralitičkog ileusa ili smanjene svijesti te čak do hipokalijemijske kome.

#### Zbrinjavanje

Ako postoje znakovi predoziranja, liječenje se mora odmah prekinuti.

Uz opće mjere, potrebno je pratiti vitalne parametre te, ako je potrebno, provesti korektivne mjere u sklopu intenzivne skrbi.

Specifičan protuotrov nije poznat.

Toksin se uklanja s pomoću gastičke lavaže i primjene aktivnog ugljena ako je bolesnik pri svijesti.

Moglo bi biti indicirano intravensko nadomještanje tekućine i opetovano praćenje krvnog tlaka, ravnoteže tekućine i elektrolita i metaboličke funkcije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: diuretici niskog praga, isključujući tiazide, sulfonamidi, čisti, ATK oznaka: C03BA04

Klortalidon, djelatna tvar u lijeku Klortalidonu Sandoz, diuretik je povezan s benzotiazidom (tiazidom) s dugoročnom djelotvornošću.

Primarni učinak klortalidona je povećati izlučivanje elektrolita, što sekundarno povećava izlučivanje urina zbog osmotski vezane vode.

Klortalidon primarno inhibira reapsorpciju natrija u distalnom tubulu; međutim, nakon glomerularne filtracije, ne može se izlučiti više od otprilike 15% natrija. Razmjer izlučivanja klorida otprilike je jednak onome za izlučivanje natrija. Klortalidon također uzrokuje povećanje u izlučivanju kalija, što se prvenstveno utvrđuje izlučivanjem kalija u distalnom tubulu i sabirnom kanalu (povećana razmjena između natrijevih i kalijevih iona).

Visoke doze klortalidona mogu dovesti do povećanog izlučivanja bikarbonata zbog inhibicije ugljikove anhidraze, čime se alkalizira urin. Na saluretski ili diuretski učinak ne utječu značajno acidoza ili alkalozia.

Tijekom dugoročne terapije klortalidonom, izlučivanje kalcija putem bubrega se smanjuje, što može dovesti do hiperkalcijemije.

Diuretski učinak počinje nakon 2 – 3 sata, postiže svoj maksimum nakon 4 – 24 sata te može trajati 2 – 3 dana.

Tiazidom inducirana diureza prvobitno dovodi do smanjenja volumena plazme, minutnog volumena srca i sistemskog krvnog tlaka.

Klortalidon ima hipotenzivni učinak kod hipertenzivnih bolesnika. Na početku terapije antihipertenzivni učinak klortalidona postiže se smanjenjem izvanstaničnog volumena, što dovodi do smanjenje periferne rezistencije. Tijekom dugotrajnog liječenja, izvanstanični se volumen normalizira dok se antihipertenzivni učinak održava, što bi moglo biti zbog kasnijeg smanjenja koncentracije natrija u vaskularnim stijenkama i posljedičnog smanjenja reagiranja na norepinefrin. Klortalidon ima antidiuretski učinak u bolesnika s renalnim i ADH-osjetljivim dijabetesom insipidusom. Mehanizam djelovanja i dalje nije jasan.

Klortalidon nije učinkovit u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina ispod 30 ml/min i/ili serumski kreatinin iznad 1,8 mg/100 ml).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Klortalidon se apsorbira relativno sporo iz probavnog sustava ( $t_{50}$  apsorpcije je otprilike 2,6 sati). Sistemska raspoloživost peroralne doze od 50 mg klortalidona iznosi otprilike 64%, vršne razine u plazmi obično se postižu nakon 8 – 12 sati.

Otprilike 75% klortalidona vezano je za proteine plazme, a volumen distribucije je 4 l/kg. Zbog opsežne akumulacije u eritrocitima i vezanja za proteine plazme, tek je mala frakcija klortalidona slobodna u krvi.

Otprilike 70% doze klortalidona izlučuje se unutar 120 sati putem urina i fecesa, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Metabolizam i izlučivanje putem jetre u žuči predstavljaju manji put eliminacije.

Poluvijek eliminacije iznosi otprilike 50 sati. U starijih bolesnika eliminacija klortalidona je odgođena u odnosu na mlađe odrasle osobe, iako je apsorpcija jednaka.

Klortalidon prelazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za simptome i terapiju akutne intoksikacije, vidjeti dio 4.9.

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja teratogenosti u štakora i kunića nisu dala nikakve naznake teratogenog potencijala. Nedovoljno je iskustva s primjenom klortalidona u ranim fazama trudnoće. Ispitivanje na 20 žena izloženih u prvom tromjesečju ukazalo je na povećani rizik abnormalnog razvoja fetusa.

### Potencijal za stvaranje tumora i mutageni potencijal

Klortalidon inducira *in vitro* kromosomske mutacije u stanicama sisavaca. *In vivo* eksperimenti u miševa nisu dali takve naznake u koštanoj srži ili u hepatocitima. Značaj pozitivnih *in vitro* nalaza i dalje nije jasan. Dugoročna ispitivanja na životinjama o potencijalu klortalidona za stvaranje tumora nisu dostupna.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### **Klortalidon Sandoz 12,5 mg tablete**

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

povidon (K-30)

natrijev škroboglikolat, vrsta A

magnezijev stearat

**Klortalidon Sandoz 25 mg tablete**

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
povidon (K-30)  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

**Klortalidon Sandoz 50 mg tablete**

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
povidon (K-30)  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok valjanosti**

3 godine

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Klortalidon Sandoz tablete su pakirane u blister (PVC/PVdC) zatvoren aluminijskom folijom.

Veličine pakiranja: 20, 30, 50 i 100 tableta.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Klortalidon Sandoz 12,5 mg tablete: HR-H-603455757  
Klortalidon Sandoz 25 mg tablete: HR-H-774881348  
Klortalidon Sandoz 50 mg tablete: HR-H-500820921

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

24.03.2022./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-