

**clortalidona**

**GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

**comprimido**

**12,5 mg / 25 mg / 50 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

clortalidona

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 12,5 mg e 25 mg. Embalagem contendo 60, 75\*\*, 90\* ou 500\*\* unidades.

Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 30, 60\*, 75\*\*, 90\* ou 500\*\* unidades.

\*Embalagem fracionável

\*\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 40 Kg

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 12,5 mg contém:

clortalidona.....12,5 mg

excipiente\* q.s.p.....1 com

\*talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido de 25 mg contém:

clortalidona.....25,0 mg

excipiente\* q.s.p.....1 com

\*talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido de 50 mg contém:

clortalidona.....50,0 mg

excipiente\* q.s.p.....1 com

\*talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

1. Hipertensão arterial essencial, nefrogênica ou sistólica isolada; como terapia primária ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

2. 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 persistente em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção rebaixada;

- edema decorrente de síndrome nefrótica.

3. Tratamento profilático de cálculo de oxalato de cálcio recorrente, em pacientes com hipercalemiúria normocalcêmica idiopática.

### 2. 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 o 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. <sup>(1)</sup>

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.<sup>(2)</sup>

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.<sup>(3-6)</sup>

Quando combinada com furosemida, a clortalidona é eficaz no tratamento inclusive de edemas refratários nos portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção rebaixada.<sup>(7,8)</sup>

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.<sup>(9)</sup>

### Referências bibliográficas

1. Anon: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-2997.
2. Kostis JB, Davis BR, Cutler J et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research. JAMA 1997. 278 (3): 212-6.
3. Mattsson B & von Schoultz B: A comparison between lithium, placebo and a diuretic in premenstrual tension. Acta Psychiatr Scand Suppl 1974; 255:75-84.
4. Schirmbock J: Clinical and experimental studies on the treatment of traumatic edema. Med Klin 1971; 66:1299-1303.
5. Sanders JG, Gillis S III, Marketo DL Jr et al: Chlorthalidone in edema of pregnancy. N Y State J Med 1965; 65(6):762-764.
6. Muller W: Vergleichende untersuchungen uber den einfluss verschiedener antiphlogistica und eines diureticums auf das postraumatische oedem bei operierten unterschenkelfrakturen. Arzneimittelforschung 1965; 15:1323.
7. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, Fernandes-Silva MM, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(6):1174-212.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
9. Ettlinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculus recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol 1988, 138 (4): 679-84.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** Diurético tiazídico.

**Código ATC:** C03BA04

#### Mecanismo de ação

A substância ativa clortalidona é quimicamente relacionada às sulfonamidas, no entanto, é um diurético do grupo das tiazidas com ação prolongada.

A tiazida e os diuréticos semelhantes à tiazida agem principalmente na porção proximal do túbulo contornado distal, inibindo a reabsorção de NaCl (antagonizando o cotransporte de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>) e promovendo a reabsorção de Ca<sup>++</sup> (mecanismo desconhecido). O aumento de liberação de Na<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>.

#### Farmacodinâmica

Em indivíduos com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de 12,5 mg de clortalidona comprimido. 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 edemaciados ou não. 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 clortalidona comprimido 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 clortalidona comprimido é administrado em monoterapia, o controle da pressão arterial é atingido em cerca de metade dos pacientes com hipertensão 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 clortalidona comprimido, 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 serem benéficos na diabetes insípida nefrogênica. O mecanismo de ação não está elucidado.

## **Farmacocinética**

### **- Absorção**

A biodisponibilidade de uma dose oral de 50 mg de clortalidona comprimido é de aproximadamente 64% e picos de concentração sanguínea são obtidos após 8 a 12 horas. Para doses de 25 e 50 mg, os valores médios de  $C_{máx}$  são 1,5 mcg/mL (4,4  $\mu$ mol/L) e 3,2 mcg/mL (9,4  $\mu$ mol/L), respectivamente. Para doses de até 100 mg há um aumento proporcional da AUC. Com doses diárias repetidas de 50 mg, concentrações sanguíneas no steady-state (estado de equilíbrio) de 7,2 mcg/mL (21,2  $\mu$ mol/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 sanguíneo materno.

### **- Biotransformação / 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 (deuração) plasmático renal médio de 60 mL/min.

### **- Populações 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. 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 clortalidona comprimido.

### **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.

Nenhuma indução de reparo no DNA foi encontrada em hepatócitos de rato. Teste em micronúcleos em medula óssea e fígado de ratos não revelaram evidências de lesão cromossômica. Portanto, os resultados dos ensaios em células de ovário de hamster, demonstraram que tais danos são considerados originar-se mais da citotoxicidade que da genotoxicidade. Conclui-se que a clortalidona não apresenta risco de mutagenicidade aos seres humanos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com a clortalidona. Estudos de toxicidade genética têm mostrado que a clortalidona não é genotóxica.

Estudos de teratogenicidade em camundongos, ratos, hamsters e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogênico em múltiplos da dose clínica (até 500 vezes a dose clínica). Um aumento do número de reabsorções do embrião foi observado em um estudo em camundongos com uma dose de 50 vezes a dose clínica, no entanto, isso não foi observado em três outros estudos em ratos com a mesma dose. Um aumento da toxicidade embriofetal na presença de toxicidade materna foi observado em um estudo realizado em ratos a partir de uma dose correspondente a 19 vezes a dose clínica, no entanto, resultados similares não foram relatados em outros estudos realizados em ratos, mesmo em doses mais elevadas.

A clortalidona mostrou não ter qualquer efeito na fertilidade em ratos, na dose correspondente a 25 vezes a dose máxima humana.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- 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 hipercalcemia.
- Hiperuricemia sintomática (história de gota ou cálculo de ácido úrico).
- Hipertensão durante a gravidez.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide “Posologia e Modo de Usar”). Quando usado para tratar a ascite cirrótica, assim como outros diuréticos, clortalidona pode precipitar desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal.

#### **Insuficiência renal**

A clortalidona comprimido deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min). Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia nos pacientes, com insuficiência renal grave, e os efeitos de administrações repetidas podem ser cumulativos.

#### **Eletrólitos**

O tratamento com diuréticos tiazídicos tem sido associado com distúrbios eletrolíticos como hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar o aparecimento de uma nova hipocalemia ou agravar a hipocalemia pré-existent. Correção da hipocalemia e qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes do início das tiazidas. As concentrações séricas de potássio e magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes que recebem diuréticos devem ser monitorados para desequilíbrios de eletrólitos especialmente de potássio.

Hipocalemia 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 clortalidona comprimido 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, a menos que o balanço de potássio seja perturbado por fatores adicionais (por ex., vômito, diarreia, alteração na função renal etc.), devem ser feitos controles periodicamente.

Se necessário, a clortalidona comprimido pode ser combinada com suplementos orais de potássio ou com um diurético poupador de potássio (por ex., triantereno). A coadministração titulada de um sal de potássio por via oral (por exemplo, KCl) pode ser considerada em pacientes recebendo digitálicos (vide “Interações medicamentosas”); em pacientes que apresentam sinais de doença cardíaca coronária, a menos que eles também estejam recebendo um inibidor da ECA; em pacientes com altas doses de um agonista beta

adrenérgico; e em todos os casos onde a concentração de potássio no plasma é  $< 3,0$  mmol/L. Se as soluções orais de potássio não forem toleradas, a clortalidona comprimido pode ser combinada com um diurético poupador de potássio. Mesmo nos casos de tratamento combinado, o potássio sérico deve ser monitorizado. Se ocorrer hipocalemia acompanhada por sinais clínicos (por ex., fraqueza muscular, parestia e alteração no ECG), a clortalidona comprimido deve ser descontinuada.

Em pacientes que também recebem inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, ou inibidores diretos da renina, deve-se evitar o tratamento combinado de clortalidona comprimido com sais de potássio ou com diuréticos poupadores de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar o aparecimento da hiponatremia ou exacerbar a hiponatremia pré-existent.

Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou volume, como naqueles que recebem altas doses de diuréticos, podem ocorrer casos raros de hipotensão sintomática após o início do tratamento com clortalidona. Diuréticos tiazídicos devem ser usados somente após a correção de qualquer depleção de sódio pré-existente e/ou de volume e com o devido cuidado na população geriátrica. O controle regular da concentração sérica de sódio é recomendado.

As tiazidas diminuem a excreção urinária de cálcio e podem causar elevação discreta do cálcio sérico na ausência de problemas conhecidos do metabolismo de cálcio. Uma vez que a clortalidona pode aumentar as concentrações séricas de cálcio, deve ser usada com precaução em pacientes com hipercalcemia. Hipercalcemia acentuada não responsiva à retirada da tiazida ou  $\geq 12$  mg/dL, pode ser evidências de um processo de hipercalcemia independente de tiazídicos. As alterações patológicas na glândula paratireoide com hipercalcemia e hipofosfatemia têm sido observadas em alguns pacientes sob terapia prolongada com tiazidas. Se hipercalcemia ocorrer, esclarecimentos adicionais no diagnóstico são necessários.

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, a clortalidona comprimido deve ser usada somente sob controle rigoroso, em pacientes normocalêmicos e sem sinais de depleção de volume ou hipoalbuminemia grave.

### **Efeitos metabólicos**

As tiazidas reduzem a depuração do ácido úrico, podendo causar ou agravar a hiperuricemia e, embora raros, pode desencadear gota em pacientes suscetíveis. Diuréticos tiazídicos, devem ser usados somente após a correção da hiperuricemia e na menor dose eficaz.

Os diuréticos tiazídicos, inclusive clortalidona comprimido, podem alterar a tolerância à glicose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicérides.

### **Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo estreito secundário**

A clortalidona é uma sulfonamida. A sulfonamida e os fármacos derivados da sulfonamida têm sido associados com uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com defeito no campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma de ângulo estreito. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorrem normalmente dentro de horas ou semanas após o início do tratamento. O glaucoma de ângulo estreito quando não tratado pode levar à perda permanente da visão.

O tratamento primário é descontinuar a clortalidona comprimido o mais rapidamente possível. Tratamento médico ou cirúrgico rápido deve ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo estreito podem incluir histórico de alergia à penicilina ou sulfonamidas.

### **Outros efeitos**

O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, e inibidores diretos da renina são potencializados por agentes que aumentam a atividade da renina plasmática (diuréticos). Portanto, a dosagem adotada deve ser cautelosa quando um inibidor da ECA (ou bloqueador dos receptores da angiotensina, ou inibidor direto da renina) for adicionado a um agente diurético particularmente a pacientes com depleção grave de sódio e/ou de volume (vide “Posologia e Modo de Usar”).

O lúpus eritematoso pode eventualmente tornar-se ativo durante o tratamento com tiazidas.

Reações de hipersensibilidade a outros medicamentos da classe dos tiazídicos (por exemplo, hidroclorotiazida) são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

### **Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade:**

#### **Mulheres em idade fértil**

Mulheres que planejam ficar grávida não devem tomar clortalidona comprimido. Se a gravidez for confirmada em uma mulher que toma clortalidona comprimido, o médico deve avaliar cuidadosamente os

riscos e benefícios de usar clortalidona comprimido e a terapia somente deverá ser continuada se os benefícios esperados prevalecerem claramente sobre os riscos potenciais (vide “Contraindicações”).

### **Gravidez**

A clortalidona comprimido, 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, a clortalidona comprimido não deve ser usada para o tratamento da hipertensão durante a gestação (vide “Contraindicações”). Em relação ao uso de clortalidona comprimido para outras indicações (por exemplo, doenças cardíacas), o médico deverá avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios e a terapia somente deve ser instituída se os benefícios esperados prevalecerem claramente sobre os riscos potenciais.

Este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez B. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Lactação**

A clortalidona passa para o leite materno e pode suprimir a lactação. Deve-se evitar o uso de clortalidona comprimido em lactantes.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **Fertilidade**

Não há dados de fertilidade humana para a clortalidona.

A clortalidona mostrou não ter efeito na fertilidade em ratos (vide “Experiência pré-clínica”).

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

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

**Atenção: clortalidona comprimido de 12,5 mg contém o corante óxido de ferro vermelho. Clortalidona comprimido de 25 mg contém os corantes óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho. Clortalidona comprimido de 50 mg contém o corante óxido de ferro amarelo.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal**

A menor dose padrão efetiva de clortalidona comprimido 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.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Em consequência da administração concomitante dos seguintes medicamentos podem ocorrer interações com clortalidona comprimido:

### **Medicamentos que afetam o nível sérico de potássio**

O efeito hipocalêmico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de corticosteroides, ACTH, agonistas beta2, anfotericina, carbenoxolona e estimulantes laxativos, e altas doses de penicilina e, salicilatos (vide “Advertências e Precauções”).

### **Lítio**

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

### **Glicosídeos digitálicos**

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

### **Outros agentes anti-hipertensivos**

Os diuréticos potencializam a ação dos fármacos anti-hipertensivos (por ex., guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores do canal de cálcio e inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores diretos da renina).

### **Medicamentos que afetam o nível sérico de sódio**

A hiponatremia provocada pelos diuréticos pode ser intensificada pela administração concomitante de alguns medicamentos que também produzem a hiponatremia, tais como: antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antineoplásicos, etc. Cautela é recomendada na administração a longo prazo desses medicamentos (vide “Advertências e Precauções”).

### **Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos**

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos pode potencializar a hipotensão ortostática.

### **alopurinol**

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

### **Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais**

A administração concomitante de certos medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (por ex., indometacina), incluindo inibidores da COX-2, pode reduzir a atividade diurética e anti-hipertensiva dos diuréticos, tendo ocorrido casos isolados de deterioração da função renal em pacientes predispostos.

### **Agentes anticolinérgicos**

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.

### **Agentes antidiabéticos**

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

### **ciclosporina**

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

### **Agentes antineoplásicos**

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos (ex., ciclofosfamida e metotrexato) e potencializar seu efeito mielossupressor.

### **amantadina**

A administração concomitante pode aumentar o risco de reação adversa causada por amantadina.

### **Vitamina D**

A administração de diuréticos tiazídicos com vitamina D pode potencializar o aumento do cálcio no soro.

### **Sais de cálcio**

A administração de diuréticos tiazídicos com sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico.

### **Relaxantes da musculatura esquelética**

Os diuréticos potencializam a ação dos relaxantes musculares, como derivados do curare.

### **diazóxido**

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o efeito hipoglicemiante do diazóxido.

### **Resinas de troca iônica**

A absorção de diuréticos tiazídicos é prejudicada pela presença de resinas de troca aniônica como a colestiramina ou colestipol, e uma diminuição do efeito farmacológico pode ser esperada.

No entanto, organizando os horários de administração da clortalidona e resina, de forma que a clortalidona seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração da resina, pode potencialmente minimizar a interação.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento (comprimidos de 12,5 mg e de 25 mg) a partir da data de fabricação é de 24 meses.

O prazo de validade do medicamento (comprimido de 50 mg) a partir da data de fabricação é de 36 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido de 12,5 mg, na cor vermelha, circular, biconvexo e monosssectado.

Comprimido de 25 mg, na cor salmão, circular, biconvexo e monosssectado.

Comprimido de 50 mg, na cor amarela, circular, biconvexo e monosssectado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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.

#### **População geral**

##### **- 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 a redução da pressão sanguínea máxima 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. Depleção de sódio e/ou de volume devem ser corrigidas antes do uso de clortalidona comprimido em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador dos receptores da angiotensina, ou um inibidor direto da renina ou o tratamento deve iniciar sob supervisão médica rigorosa (vide “Advertências e Precauções”).

##### **- Edema persistente na insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção rebaixada**

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 e/ou um inibidor da ECA (ou um bloqueador dos receptores da angiotensina) (vide “Advertências e Precauções”). Depleção de sódio e/ou de volume devem ser corrigidas antes do uso de clortalidona comprimido em combinação com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos receptores da angiotensina, ou um inibidor direto da renina, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa (vide “Advertências e Precauções”).

##### **- 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 hipercalcúria normocalcêmica**

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

## **Populações especiais**

### **- Crianças e adolescentes**

Dados de estudos clínicos sobre o uso de clortalidona comprimido 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. Por exemplo, uma dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/48hs e uma dose máxima de 1,7 mg/kg/48hs tem sido usada.

### **- Pacientes com insuficiência renal**

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Características Farmacológicas”).

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

### **- Pacientes com insuficiência hepática**

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Quando usado para tratar a ascite cirrótica, assim como outros diuréticos, os tiazídicos podem precipitar o desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal.

### **- Pacientes idosos (65 anos e acima)**

A menor dose padrão efetiva de clortalidona comprimido é recomendada a pacientes idosos (65 anos e acima). 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 (vide “Características Farmacológicas”).

## **Método de Administração**

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas a seguir, são derivadas de diversas fontes, incluindo experiência pós-comercialização com clortalidona comprimido, estão listados por classe de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa ao medicamento segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a < 1/10), incomum ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100), raros ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000).

### **Reações Adversas de fontes múltiplas**

- Distúrbios no sangue e sistema linfático

**Raras:** trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e eosinofilia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

**Muito comuns:** principalmente em doses mais elevadas, hipocalemia e hiperuricemia.

**Comuns:** hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia e diminuição do apetite.

**Raras:** hipercalcemia, controle inadequado da diabetes mellitus e gota.

**Muito rara:** alcalose hipoclorêmica.

- Distúrbios do sistema nervoso

**Comum:** vertigem.

**Raras:** parestesia e cefaleia.

- Distúrbios oculares

**Rara:** Problemas visuais.

- Distúrbios cardíacos

**Rara:** arritmias.

- Distúrbios vasculares

**Comuns:** Hipotensão postural, a qual pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos.

**Muito rara:** vasculite

- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

**Muito raros:** edema pulmonar não cardiogênico.

- Distúrbios gastrintestinais

**Comuns:** desconforto abdominal.

**Raras:** náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação e diarreia.

**Muito rara:** pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

**Raras:** colestase ou icterícia.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

**Comuns:** urticária e rash (erupção).

**Rara:** reações de fotossensibilidade.

- Distúrbios renais e urinários

**Muito rara:** nefrite tubulointersticial.

**Rara:** glicosúria.

- Distúrbios no sistema reprodutivo

**Comum:** disfunção erétil.

- Investigações

**Muito comum:** hiperlipidemia

### **Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas são provenientes da experiência pós-comercialização com clortalidona comprimido através de relatos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com segurança suas frequências que são, portanto, classificadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe do sistema do órgão, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

- Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade.

- Distúrbios oculares: efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo agudo.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

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.

### **Tratamento**

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

Outras manifestações clínicas de superdose devem ser tratadas sintomaticamente, incluindo, se necessário, cuidado intensivo.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0583.0801

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**  
Manaus/AM



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**SAC: 0800 747 60 00**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/10/2025.**

**bula-prof-300586-GER-v2**

### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/08/2016	2188887/16-6	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015	0431343/15-7	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento - CLONE	25/07/2016	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP/VPS	Comprimidos de 12,5 mg: - embalagem hospitalar com 60 comprimidos. Comprimidos de 25 mg: - embalagem hospitalar com 60 comprimidos. Comprimidos de 50 mg: - embalagem com 30 comprimidos.
17/04/2021	1470152/21-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 12,5 mg: - embalagem hospitalar com 60 comprimidos. Comprimidos de 25 mg: - embalagem hospitalar com 60 comprimidos. Comprimidos de 50 mg: - embalagem com 30 comprimidos.
14/09/2022	4690566/22-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 12,5 mg e 25 mg. Embalagem contendo 60, 75**, 90* ou 500** unidades. Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 30, 60*, 75**, 90* ou 500** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
28/07/2025	0975909/25-8	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 1. 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE	VP	Comprimido de 12,5 mg e 25 mg. Embalagem contendo 60, 75**, 90* ou 500** unidades. Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 30, 60*, 75**, 90* ou 500** unidades. *Embalagem fracionável

							<p>MEDICAMENTO?  4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?  III- DIZERES LEGAIS</p>		**Embalagem hospitalar
							<p>1. INDICAÇÕES  2. RESULTADOS DE EFICÁCIA  3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO  9. REAÇÕES ADVERSAS  III – DIZERES LEGAIS</p>	VPS	
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  DIZERES LEGAIS  5. ADVERTÊNCIAS E</p>	VP/VPS	<p>Comprimido de 12,5 mg e 25 mg. Embalagem contendo 60, 75**, 90* ou 500** unidades.  Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 30, 60*, 75**, 90* ou 500** unidades.</p>

							PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS		*Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	--	--