

CLOLANA[®]

(hidroclorotiazida)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

25 e 50 mg

CLORANA®

hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mg: embalagem com 30.

Comprimidos 50 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**COMPOSIÇÃO**

CLORANA 25 mg: cada comprimido contém 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

CLORANA 50 mg: cada comprimido contém 50 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

CLORANA é destinado ao tratamento da hipertensão arterial, quer isoladamente ou em associação com outros fármacos anti-hipertensivos. Pode ser ainda utilizado no tratamento dos edemas associados com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e com a terapia por corticosteroides ou estrógenos. Também é eficaz no edema relacionado a várias formas de disfunção renal, como síndrome nefrótica, glomerulonefrite aguda e insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de CLORANA – hidroclorotiazida - foi comprovada com propriedade por Frishman W.H. et al. em seu estudo comparativo placebo controlado, envolvendo 207 pacientes portadores de hipertensão arterial leve para moderada, que foram acompanhados por 26 semanas, comprovou-se uma grande diminuição da pressão com CLORANA. Kumar E.B. et al. comprovou em seu estudo com 24 pacientes usando CLORANA por 30 dias, que uma única dose de CLORANA é eficaz na diminuição da pressão arterial. Vardan S. et al. também comprovou a eficácia e segurança de CLORANA, envolvendo 24 pacientes com hipertensão arterial usando a hidroclorotiazida por 1 mês, diminuindo os elevados níveis de hipertensão arterial dos pacientes envolvidos no estudo. Bope et al. em seu estudo randomizado envolvendo 157 pacientes acompanhados por 12 semanas, utilizando CLORANA diariamente, pode comprovar que CLORANA diminuiu a pressão arterial sistólica e diastólica.

Reyes AJ. em sua publicação, uma meta-análise sobre monoterapias diuréticas em pacientes hipertensos, comprovou a eficácia monoterápica de diuréticos na diminuição de hipertensão arterial.

Referências Bibliográficas

1. Frishman WH, et al. Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild-to- moderate systemic hypertension. Am J Cardiol. 1987 Mar;59(6):615-23.
2. Kumar EB, et al. Circulatory dose-response effects of hydrochlorothiazide at rest and during dynamic exercise in essential hypertension. J R Coll Physicians Lond. 1982 Oct;16(4):232-5.
3. Vardan S, et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy. Am J Cardiol. 1986 Nov 1;58(10):1030-4.
4. Bope ET, et al. Multicenter private practice comparison of tripartite and hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Fam Pract Res J. 1988 Summer;7(4):197-204.
5. Reyes AJ. Diuretics in the therapy of hypertension. J Hum Hypertens. 2002 Mar;16 Suppl 1:S78-83.
6. Expert report: Expert report on the toxico-pharmacological (preclinical) documentation of hydrothiazid 25 mg and 100 mg tablets, Gabor Bogye, MD, Mar-2003, VV-NC-0010241.
7. NTP technical report: Toxicological and carcinogenesis studies of hydrochlorothiazide in F344/N rats and B6C3F1 mice, John R. Bucher, PhD, Jul-1989, VV-NC-0000637.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas afetam os mecanismos tubulares renais da reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de íons sódio e cloreto e privando o corpo do excesso de água.

As perdas de potássio ocorrem secundariamente (substituição por sódio) e por secreção ativa no túbulo distal.

A excreção de magnésio é aumentada, enquanto a excreção de ácido úrico é reduzida.

A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática e aumenta a secreção de aldosterona, seguida por aumentos na concentração de potássio na urina e perda de bicarbonato, e uma diminuição no teor de potássio sérico.

Câncer de pele não melanoma:

Baseado em dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados em registros de câncer Nacional Dinamarquês, foi observada uma associação dose-dependente cumulativa entre hidroclorotiazida e câncer de pele não melanoma. Um estudo incluiu uma população constituída por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) e de 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) equiparados a populações controle de 1.430.833 e 172.462, respectivamente. O uso elevado de hidroclorotiazida (>50,0 mg cumulativos) foi associado com um OR ajustado de 1,29 (IC de 95%: 1,23-1,35) para CBC e 3,98 (IC de 95%: 3,68-4,31) para CCE. Foi observada uma clara relação dose cumulativa-resposta para ambos, BCC e SCC. Um outro estudo mostrou uma possível associação entre o risco de câncer de lábio (CCE) e exposição a hidroclorotiazida: 633 casos de câncer de lábio foram equiparados com população controle de 63.067. Foi demonstrada uma clara relação dose cumulativa-resposta com um OR ajustado de 2,1 (IC de 95%: 1,7-2,6) para uso contínuo, OR 3,9 (3,0 -4,9) para uso elevado (no mínimo 25,000 mg) e OR 7,7 (5,7-10,5) para a maior dose cumulativa (no mínimo 100,000 mg) (ver seção “Advertências e Precauções”).

Propriedades farmacocinéticas

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. O efeito diurético começa dentro de cerca de 2 horas, o efeito máximo é alcançado após cerca de 4 horas e dura cerca de 6 - 12 horas. É excretada inalterada na urina. A meia-vida é de 6 a 15 horas. Os níveis plasmáticos persistem por pelo menos 24 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é rapidamente excretada pelos rins. Pelo menos 61% de uma dose oral é excretada inalterada na urina em 24 horas. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.

Dados de segurança pré-clínica

A segurança do produto foi verificada pelo uso clínico a longo prazo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CLORANA é contraindicado para os pacientes com:

- hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou a qualquer um dos excipientes
- com comprometimento grave da função renal (depuração da creatinina abaixo de 30 mL/min)
- com distúrbio hepático grave
- icterícia em crianças
- com distúrbio grave do equilíbrio de eletrólitos
- anúria

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Câncer de pele não melanoma

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)) com aumento acumulativo da dose de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês. Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida poderiam agir como um possível mecanismo para o câncer de pele e labial não melanoma.

Os pacientes em uso de hidroclorotiazida devem ser informados do risco de câncer de pele e labial não melanoma e aconselhados a verificar sua pele regularmente quanto a quaisquer novas lesões e reportar imediatamente quaisquer lesões de pele suspeitas.

É recomendado atenção especial para paciente com fatores de risco conhecidos para câncer de pele, como: fototipos de pele I e II (pele branca pálida e clara), histórico familiar de câncer de pele, histórico de dano na pele pela exposição ao sol/irradiação UV e radioterapia, fumantes e em tratamento fotossensibilizante.

Devem ser recomendadas aos pacientes possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz do sol e raios ultravioletas e adequada proteção quando exposto aos raios solares, com o intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões suspeitas na pele devem ser prontamente examinadas, potencialmente incluindo exames histológicos de biópsia. O

uso de hidroclorotiazida também pode precisar ser reconsiderado em pacientes que tiveram câncer de pele e labial não melanoma previamente (vide “Reações adversas”).

Toxicidade respiratória aguda

Casos graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foram relatados depois de tomar hidroclorotiazida. Edema pulmonar normalmente se desenvolve dentro de minutos a horas após a ingestão de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Caso se suspeite do diagnóstico de SDRA, o uso de CLORANA deve ser suspenso e um tratamento adequado deve ser iniciado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a pacientes que já tiveram SDRA após a ingestão de hidroclorotiazida ou outro diurético tiazídico.

Genotoxicidade

A hidroclorotiazida não apresentou-se genotóxica “in vitro” no ensaio de mutagenicidade Ames das cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538 e no teste de Ovário de Hamster Chinês (CHO) para aberrações cromossômicas, ou “in vivo” em ensaios usando cromossomos de células germinativas de camundongos, cromossomos de medula óssea de hamsters chineses e o gene de traço letal recessivo ligado ao sexo de *Drosophila*. Os resultados do teste positivo foram obtidos apenas nos ensaios in vitro CHO Sister Chromatid Exchange (clastogenicidade) e no ensaio de células de linfoma de camundongo (mutagenicidade), usando concentrações de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/mL, e no ensaio de não disjunção de *Aspergillus nidulans* em uma concentração não especificada.

Carcinogenicidade

Estudos de alimentação conduzidos em camundongos e ratos por dois anos sob os auspícios do Programa Nacional de Toxicologia (NTP – National Toxicology Program) não revelaram nenhuma evidência de potencial carcinogênico da hidroclorotiazida em camundongos fêmeas (em doses de até aproximadamente 600 mg/kg/dia) ou em machos e ratos fêmeas (em doses de até aproximadamente 100 mg/kg/dia). O NTP, no entanto, encontrou evidências ambíguas de hepatocarcinogenicidade em camundongos machos.

Insuficiência renal

A azotemia pode ocorrer durante a administração de diuréticos tiazídicos em pacientes com insuficiência da função renal. Se houver progressão da insuficiência renal, o tratamento deve ser completamente revisto, ou considerar a interrupção da terapia com diuréticos.

Desequilíbrio eletrolítico

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio do volume de fluidos ou eletrólitos (incluindo hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sinais clínicos de alerta de desequilíbrio de fluidos e eletrólitos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câibras musculares, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais, como náuseas ou vômitos (vide “Reações adversas”).

A hipocalemia pode ocorrer quando a hidroclorotiazida for administrada, especialmente em diurese rápida, após terapia prolongada ou em cirrose grave.

A hipocalemia pode sensibilizar ou agravar ainda mais a resposta do coração aos efeitos tóxicos da digoxina (por exemplo, aumento da irritabilidade ventricular) (vide “Reações adversas”).

Hipercalcemia significativa pode ser evidência de hiperparatireoidismo latente. As tiazidas devem ser descontinuadas antes da realização de testes da função da paratireoide. A tiazidas podem diminuir os níveis séricos de iodo ligado à proteína sem sinais de comprometimento da função tireoidiana.

As tiazidas podem aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode levar à hipomagnesemia.

Insuficiência hepática

O risco de hipocalemia é maior em pacientes com cirrose hepática, em pacientes com diurese aumentada e em pacientes que receberam medicação concomitante com corticosteroides ou ACTH (vide “Interações medicamentosas”).

Os tiazídicos devem ser usados com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, pois pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar o coma hepático.

Metabolismo

A terapia com tiazida pode precipitar hiperuricemia ou gota em certos pacientes.

A terapia tiazídica pode prejudicar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico dos agentes antidiabéticos, incluindo insulina (vide “Interações medicamentosas”).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicérides podem estar associados à terapia com diuréticos tiazídicos.

Derrame coroidal, glaucoma secundário agudo de ângulo fechado e/ou miopia aguda:

A hidroclorotiazida é uma sulfonamida. A sulfonamida e os fármacos derivados da sulfonamida podem causar uma reação idiossincrática, que pode resultar em derrame coroidal com defeito no campo visual, glaucoma secundário agudo de ângulo fechado e/ou miopia aguda. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper o uso do medicamento o mais rapidamente possível. Podem ser necessários cuidados médicos ou cirúrgicos imediatos se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir histórico de alergia à sulfonamida ou à penicilina (vide “Reações adversas”).

Outros

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico foi relatada com o uso de diuréticos tiazídicos.

Reações de fotossensibilidade foram relatadas com o uso de diuréticos tiazídicos.

Se reações de fotossensibilidade ocorrerem durante o tratamento com hidroclorotiazida, o tratamento deve ser interrompido.

Não é recomendado bebidas alcoólicas durante o tratamento (vide “Interações medicamentosas”).

Precauções

Insuficiência hepática

Quando pacientes com insuficiência renal tomam hidroclorotiazida, recomenda-se verificar regularmente a concentração sérica de potássio e creatinina.

Desequilíbrio eletrolítico

Como com todos os pacientes submetidos à terapia diurética, é necessário verificar regularmente os eletrólitos séricos em intervalos apropriados.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e podem causar uma elevação ligeira e intermitente da concentração sérica de cálcio, sem quaisquer distúrbios perceptíveis no metabolismo do cálcio.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Existe apenas experiência limitada com a hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre. Não há um número suficiente de estudos em animais para garantir a segurança durante a gravidez.

A hidroclorotiazida passa através da barreira placentária. Em relação ao mecanismo farmacológico de ação da hidroclorotiazida, a sua utilização durante o segundo e terceiro trimestre pode comprometer a perfusão entre a placenta e o feto e pode causar, icterícia, desequilíbrio eletrolítico e trombocitopenia no feto ou recém-nascido.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no tratamento de edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico no curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser usada durante a gravidez para tratar a hipertensão essencial exceto em raras situações em que você não possa prescrever um tratamento diferente.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequena quantidade. Altas doses de tiazidas causando diurese intensa podem interromper a produção de leite. O uso de hidroclorotiazida durante a amamentação não é recomendado. Se a hidroclorotiazida for usada durante a amamentação, a dose deve ser reduzida à menor possível.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A diminuição da pressão arterial no início do tratamento pode afetar as atividades que exigem maior atenção, coordenação motora e tomada de decisão rápida (por exemplo, dirigir, trabalhar em alturas, etc.).

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: CLORANA® 25 mg contém 61 mg de lactose por comprimido.

Atenção: CLORANA® 50 mg contém 123 mg de lactose por comprimido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos

Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)

O tratamento com tiazidas pode influenciar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético.

A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por uma possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

Outros medicamentos anti-hipertensivos

Efeito aditivo ou potencialização.

Medicamentos afetados por distúrbios do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico e um ECG quando a hidroclorotiazida é administrada concomitantemente com medicamentos afetados pelo nível sérico de potássio (por exemplo, glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos indutores de torsades de pointes (incluindo alguns antiarrítmicos):

- antiarrítmicos classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilida)
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, cimiomazina, sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- outros (por exemplo, bepridila, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV)

A hipocalcemia é fator predisponente à torsade de pointes (tipo de taquicardia ventricular).

Resinas de colestiramina e colestipol

A absorção de hidroclorotiazida é prejudicada pela presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou de resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem a sua absorção no trato gastrointestinal em até 85% e 43%, respectivamente.

Anfotericina B (parenteral), corticosteroides, ACTH ou laxantes estimulantes

A hidroclorotiazida pode intensificar o desequilíbrio eletrolítico, particularmente hipocalcemia.

Aminas pressoras (por exemplo, adrenalina)

Possível diminuição da resposta às aminas pressoras, mas não suficiente para impedir seu uso.

Relaxantes musculares esqueléticos, não despolarizantes (por exemplo, tubocurarina)

Possível aumento da capacidade de resposta ao relaxante muscular.

Lítio

Os agentes diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade pelo lítio. O uso concomitante não é recomendado.

Amantadina

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis da amantadina.

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (probenecida, sulfinpirazona e alopurinol)

Pode ser necessário ajuste posológico de medicamentos uricosúricos, uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Aumento na dosagem de probenecida ou sulfinpirazona pode ser necessário. A coadministração de tiazidas pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Agentes anticolinérgicos

Aumento da biodisponibilidade de diuréticos do tipo tiazídico, diminuindo a motilidade gastrointestinal e a taxa de esvaziamento gástrico.

Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

Salicilatos, AINEs

Em caso de doses elevadas de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central. Os AINEs podem diminuir o efeito anti-hipertensivo da hidroclorotiazida.

Metildopa

Houve relatos isolados de anemia hemolítica ocorrendo com o uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina

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

Glicosídeos digitálicos

A hipocalemia induzida pelas tiazidas pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos digitálicos.

Sais de cálcio

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se os suplementos de cálcio devem ser prescritos, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e a dosagem de cálcio deve ser ajustada de acordo.

Carbamazepina

Risco de hiponatremia sintomática. Monitoramento dos eletrólitos é necessário.

Anticoagulantes orais

As tiazidas podem antagonizar o efeito dos anticoagulantes orais.

Betabloqueadores, diazóxido

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, com betabloqueadores ou diazóxido, pode aumentar o risco de hiperglicemia.

Meios de contraste de iodo

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe um risco aumentado de insuficiência renal aguda, especialmente com altas doses do produto iodo.

Medicamento-exame laboratorial

As tiazidas podem diminuir os níveis séricos de iodo conjugado à proteína, sem sinais de distúrbios da tireoide. Deve-se suspender a administração de hidroclorotiazida antes de se realizarem testes de função da paratireoide (vide “Advertências e precauções”).

Devido aos seus efeitos sobre o metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes da função da paratireoide (vide “Advertências e precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CLORANA deve ser mantida em temperatura ambiente (15 – 30° C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data da fabricação.

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

CLORANA 25 mg: comprimido redondo, branco a quase branco, com sulco transversal em um dos lados.

CLORANA 50 mg: comprimido redondo, plano, branco a quase branco, chanfrado, com sulco transversal em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. A dose deve ser ajustada para se obter a resposta terapêutica desejada, bem como para determinar a menor dose capaz de manter esta resposta.

Os comprimidos devem ser administrados com líquidos, por via oral.

Uso adulto

Hipertensão

Dose inicial: 50 a 100 mg/dia, em uma só tomada pela manhã ou em doses fracionadas. Após 1 semana ajustar a posologia até se conseguir a resposta terapêutica desejada sobre a pressão sanguínea.

Quando a hidroclorotiazida é usada com outro agente anti-hipertensivo, a dose deste último deve ser reduzida para prevenir a queda excessiva da pressão arterial.

Edema

Dose inicial: 50 a 100 mg uma ou duas vezes ao dia, até obter o peso seco do paciente.

Dose de manutenção: a dose de manutenção varia de 25 a 200 mg por dia ou em dias alternados, de acordo com a resposta do paciente.

Com a terapia intermitente é menor a probabilidade de ocorrência de distúrbios hidroeletrólíticos.

Uso em lactentes e crianças

Até 2 anos de idade: dose diária total de 12,5 a 25 mg administrada em duas tomadas.

De 2 a 12 anos de idade: dose de 25 a 100 mg, administrada em duas tomadas.

A dose pediátrica diária usual deve ser baseada em 2 a 3 mg/kg de peso corporal, ou a critério médico, dividida em duas tomadas.

Não há estudos dos efeitos de CLORANA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação de frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos: neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos):

Não conhecida: câncer de pele e labial não melanoma *(carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas)

*Câncer labial e de pele não melanoma: baseado em dados disponíveis de dois estudos epidemiológicos baseados nos registros de câncer Nacional Dinamarquês, foi observada associação dose-dependente cumulativa entre hidroclorotiazida e câncer de pele e labial não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) (ver “Advertências e Precauções” e “Características farmacológicas”)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Não conhecida: discrasia sanguínea (por exemplo, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose, etc.).

Metabolismo e distúrbios nutricionais

Não conhecida: diminuição do apetite, hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, alcalose hipoclorêmica, hipercalcemia, hiperglicemia em pacientes diabéticos, hiperuricemia, manifestação de diabetes latente.

Distúrbios do sistema nervoso

Não conhecida: síncope (aparece em doses elevadas devido à diurese excessiva), dor de cabeça, tontura, estado confusional.

Distúrbios oculares

Não conhecida: derrame coroidal, glaucoma agudo de ângulo fechado e/ou miopia aguda.

Distúrbios cardíacos

Não conhecida: bradicardia.

Distúrbios vasculares

Não conhecida: hipotensão postural.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal

Não conhecida: pneumonia intersticial (reação alérgica à hidroclorotiazida confirmada), edema pulmonar (reação alérgica à hidroclorotiazida confirmada), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (vide “Advertências e precauções”).

Distúrbios gastrointestinais

Não conhecida: náusea, vômito, constipação, diarreia, pancreatite.

Comum: dor abdominal superior.

Distúrbios hepatobiliares

Não conhecida: icterícia, colecistite.

Pele e tecido subcutâneo

Não conhecida: reação de fotossensibilidade, erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Não conhecida: fraqueza muscular (principalmente redução da ingestão de potássio e/ou aumento da perda de potássio extra renal [por exemplo, vômito ou diarreia crônica] pode causar hipocalemia que pode se manifestar, entre outros, por fraqueza muscular, fadiga).

Distúrbios renais e urinários

Não conhecida: glicosúria

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Não conhecida: sede (aparece em doses elevadas devido à diurese excessiva), fadiga (principalmente redução da ingestão de potássio e/ou aumento da perda de potássio extra renal [por exemplo, vômito ou diarreia crônica] pode causar hipocalemia que pode se manifestar, entre outros, por fraqueza muscular, fadiga).

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

10. SUPERDOSE

A superdose pode causar o aumento dos efeitos colaterais.

O tratamento da superdose inclui lavagem gástrica, tratamento de suporte e sintomático com monitorização da função renal e níveis séricos de eletrólitos.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro:1.8326.0436

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano – SP

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB090223A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2023.

Anexo B

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/8/2013	0674443/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/8/2013	0674443/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/8/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
12/12/2013	1049781/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/6/2012	0507195/12-0	Retificação de publicação - EMPRESA	DOU 05/12/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
19/2/2014	0127544/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/2/2014	0127544/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/2/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
30/04/2014	0330673/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0330673/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
02/03/2015	0183883/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	0709146/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Alteração nos Cuidados de Conservação	DOU - 02/02/2015	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? VPS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
02/03/2015	0185580/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	0709161/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Atualização de Especificações e Métodos Analíticos	DOU - 02/02/2015	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? VPS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
02/03/2016	1321003/16-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	0497976/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Alteração da rota de síntese do fármaco	22/02/2016	Cabeçalho 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO FORAM REALIZADAS ALTERAÇÕES EDITORIAIS SEM ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÃO NOS DEMAIS ITENS DA BULA	VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
17/01/2017	0083977/17-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2017	0083977/17-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2017	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
21/06/2018	0498327/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2018	0498327/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2018	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE 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? VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
21/11/2018	1102086/18-5	10451 - MEDICAMENTO	21/11/2018	1102086/18-5	10451 - MEDICAMENTO	21/11/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
13/12/2018	1175649/18-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2018	1175649/18-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
16/06/2020	1912135/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2641561/19-5	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	17/02/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
			10/06/2020	1840230/20-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/06/2020			

05/11/2020	3882070/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	3882070/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
11/05/2022	2708897/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2022	2708897/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2022	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
21/03/2023	0280184/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2023	0280184/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2023	VP Logo VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INCLUSÃO DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2024	1645070/24-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	02/12/2024	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
---	---	---	------------	--------------	---	------------	---	--------	---