

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Chloortalidon Xiromed 12,5 mg tabletten  
Chloortalidon Xiromed 25 mg tabletten  
Chloortalidon Xiromed 50 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Chloortalidon Xiromed 12,5 mg tabletten: elke tablet bevat 12,5 mg chloortalidon.  
Chloortalidon Xiromed 25 mg tabletten: elke tablet bevat 25 mg chloortalidon.  
Chloortalidon Xiromed 50 mg tabletten: elke tablet bevat 50 mg chloortalidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Chloortalidon Xiromed 12,5 mg tabletten: Geelgekleurde, gespikkelde, ronde tabletten met platte kanten en afgeschuinde randen met een diameter van ongeveer 4,75 mm, met de inscriptie “L” aan de ene kant en “1” aan de andere kant.

Chloortalidon Xiromed 25 mg tabletten: Geelgekleurde, gespikkelde, ronde tabletten met platte kanten en afgeschuinde randen met een diameter van ongeveer 6,00 mm, met de inscriptie “L” en “2” aan weerszijden van de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant.

Chloortalidon Xiromed 50 mg tabletten: Geelgekleurde, gespikkelde, ronde tabletten met platte kanten en afgeschuinde randen met een diameter van ongeveer 7,20 mm, met de inscriptie “J” en “5” aan weerszijden van de breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Chloortalidon Xiromed is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Hart-, lever- en nefrotisch oedeem
- Hypertensie
- Stabiel, chronisch hartfalen van milde tot matige graad (New York Heart Association, NYHA functionele klasse II of III)
- Renale diabetes insipidus, als andere medische maatregelen niet geschikt zijn

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosis is gebaseerd op individuele symptomen en de reactie van de patiënt op de behandeling. De laagste dosis voor een optimale werkzaamheid moet worden gebruikt. De dosiskeuze moet bijzonder conservatief zijn bij patiënten met coronaire hartziekten of cerebrosclerose, evenals bij patiënten na een hartinfarct of beroerte.

De volgende dosisaanbevelingen zijn van toepassing:

#### Hart-, lever- en nefrogene oedeem en stabiel, chronisch hartfalen (NYHA functionele klasse II of III)

De aanbevolen startdosering is 12,5-100 mg per dag.

Gebruik bij de onderhoudsbehandeling de laagste effectieve dosering, gewoonlijk 12,5 – 50 mg per dag.

De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden om het risico op bijwerkingen, zoals (ernstige) hypotensie, nierfunctiestoornis of hypokaliëmie, tot een minimum te beperken (zie ook rubriek 4.4).

Maximale dosering: 200 mg chloortalidon per dag, aangezien hogere doses het effect niet vergroten.

#### Hypertensie

De klinisch bruikbare doseringen variëren van 12,5 tot 50 mg per dag.

De aanbevolen startdosering is 12,5 mg per dag.

De onderhoudsdosering bedraagt 12,5-25 mg per dag.

Een maximaal bloeddrukverlagend effect wordt doorgaans bereikt met 25 mg per dag. Het volledige effect van een specifieke dosis wordt na 3-4 weken bereikt.

#### Renale diabetes insipidus

De aanbevolen startdosering is 25 mg chloortalidon per dag.

Afhankelijk van de werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd. De gebruikelijke onderhoudsdosering is 50 mg per dag. Een hogere dosis moet met voorzichtigheid worden gebruikt. De maximale dosis is tweemaal daags 100 mg.

#### Ouderen en nierinsufficiëntie

Bij oudere patiënten en/of patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30–60 ml/min en/of serumcreatinine 1,1 – 1,8 mg/100 ml) moet de dosis worden aangepast op basis van de therapeutische vereisten en tolerantie (zie rubriek 4.4).

Thiazidediuretica en thiazide-analogen, waaronder chloortalidon, verliezen hun werkzaamheid in gevallen van ernstige nierinsufficiëntie, d.w.z. bij een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min en/of een serumcreatinine van meer dan 1,8 mg/100 ml (zie rubriek 4.3).

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet bij de beslissing over de dosis chloortalidon rekening worden gehouden met de stoornis. In gevallen van ernstige leverfunctiestoornissen mag chloortalidon niet worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

#### Hartstoornis

Bij patiënten met ernstige hartdecompensatie is het mogelijk dat chloortalidon vrijwel niet meer wordt geabsorbeerd.

#### Pediatrische populatie

Chloortalidon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet met voldoende vloeistof (1 glas water) worden ingenomen.

De enkele dosis moet 's ochtends bij het ontbijt worden ingenomen; de tweemaal daagse toediening moet ook bij het avondeten worden ingenomen.

De dosis mag pas na 2 tot 3 weken worden verhoogd.

De behandelende arts bepaalt de duur van het gebruik.

Na een langere behandelingsperiode dient de behandeling met chloortalidon in het algemeen niet abrupt te worden gestaakt, maar moet deze geleidelijk worden afgebouwd.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere thiaziden en sulfonamidederivaten (kruisreacties; waarschuwing voor patiënten met bronchiaal astma) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- anurie (urineproductie lager dan 100 ml/24 uur)
- ernstige nierfunctiestoornis (met ernstig beperkte urineproductie; creatinineklaring minder dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml)
- glomerulonefritis
- ernstige leverfunctiestoornis (pre-coma en levercoma)
- hypercalciëmie
- therapieresistente hypokaliëmie of aandoeningen met verhoogde kaliumdepletie
- ernstige hyponatriëmie
- symptomatische hyperurikemie

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Nierfunctiestoornis

Chloortalidon Xiromed mag bij patiënten met nieraandoeningen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 – 60 ml/min en/of serumcreatinine 1,1 – 1,8 mg/100 ml) moet de dosis worden aangepast op basis van de therapeutische vereisten en tolerantie (zie rubriek 4.2).

Thiazidediuretica en thiazide-analogen, waaronder chloortalidon, verliezen hun diuretisch effect bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml) (zie rubriek 4.3).

Thiaziden kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met een nieraandoening. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen cumulatieve effecten van de werkzame stof optreden. Bij progressie van nierinsufficiëntie, gekenmerkt door een toename van het totale stikstofgehalte in het bloed zonder eiwitstikstof, moet de voortzetting van de behandeling kritisch worden geëvalueerd. Stopzetting van de behandeling met diuretica moet worden overwogen.

In gevallen van chronisch misbruik van diuretica kan het Pseudo-Bartter syndroom ontstaan, met daaropvolgend oedeem. Oedeem is een manifestatie van verhoogde reninespiegels, die secundair hyperaldosteronisme veroorzaken.

Het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers wordt versterkt door stoffen die de renineactiviteit in het plasma verhogen (diuretica). De behandeling met diuretica moet daarom 2 – 3 dagen vóór aanvang van de behandeling met een ACE-remmer worden stopgezet om de kans op hypotensie bij aanvang van de behandeling te verminderen.

##### Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair gesloten-hoek glaucoom

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die resulteert in choroïdale effusie met defecten van het zichtveld, voorbijgaande bijziendheid en acuut gesloten-hoek glaucoom. Symptomen zijn onder meer het acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten-hoek glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is om de inname van het geneesmiddel zo snel mogelijk te staken. Het kan nodig zijn om onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen te overwegen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie kunnen risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van acuut gesloten-hoek glaucoom.

### Leverfunctiestoornis

Chloortalidon Xiromed moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aangezien zelfs kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans veroorzaakt door thiazidediuretica een levercoma kunnen veroorzaken, vooral bij patiënten met levercirrose (zie rubriek 4.3).

### Metabolische en endocriene effecten

Patiënten met diabetes mellitus of jicht moeten bijzonder nauwlettend worden gevolgd.

Thiazidetherapie kan de glucosetolerantie negatief beïnvloeden. De metabolische toestand kan verslechteren bij patiënten met manifeste diabetes mellitus, zodat de dosis insuline of orale bloedsuikerverlagende stoffen mogelijk moet worden aangepast. Latente diabetes mellitus kan optreden tijdens behandeling met thiaziden.

Het urinezuurgehalte in het bloed kan stijgen tijdens de behandeling met dit geneesmiddel; jichtaanvallen zijn echter zelden opgetreden tijdens langdurige therapie.

Kleine en gedeeltelijk reversibele verhogingen van de plasmaconcentraties van totaal cholesterol, LDL-cholesterol of triglyceriden zijn waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met thiaziden en thiazide-gerelateerde diuretica.

### Elektrolyten onbalans

Tijdens behandeling met diuretica moeten serumelektrolyten (vooral kalium, natrium, calcium) regelmatig met passende tussenpozen worden gemeten.

Voortdurende controle van serumelektrolyten is met name geïndiceerd bij oudere patiënten, patiënten met ascites als gevolg van levercirrose en bij patiënten met oedeem van nieroorzaak. Onder dergelijke omstandigheden mag dit geneesmiddel alleen worden gebruikt onder nauwlettend toezicht en alleen bij patiënten met normale kaliumspiegels en zonder tekenen van volumedepletie.

Thiazidediuretica, waaronder chloortalidon, kunnen verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen van een verstoord vocht- of elektrolytenevenwicht zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of spierkrampen, spierzwakte, hypotensie, oligurie, tachycardie en maag-darmklachten zoals misselijkheid en braken.

Hypokaliëmie kan ook het hart gevoelig maken en de gevoeligheid voor de toxische effecten van hartglycosiden vergroten.

Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met verhoogde diurese, bij patiënten zonder voldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), hartglycosiden of laxeermiddelen (zie rubriek 4.5). Deze patiënten moeten bijzonder zorgvuldig worden gecontroleerd.

Zoals bij alle thiazidediuretica is de door Chloortalidon Xiromed geïnduceerde kaliurese dosisafhankelijk en varieert de omvang ervan van persoon tot persoon. Bij een dosis van 25 mg per dag bedraagt de gemiddelde daling van de serumkaliumconcentratie 0,5 mmol/l. Bij langdurige behandeling moet de serumkaliumconcentratie bij aanvang en daarna na 3 – 4 weken worden gemeten. Zolang de kaliumbalans niet wordt beïnvloed door bijkomende factoren (bijvoorbeeld braken, diarree, verandering van de nierfunctie, enz.), kan de serumkaliumconcentratie elke 4 – 6 maanden worden bepaald.

Indien bewezen noodzakelijk, kan chloortalidon worden gecombineerd met orale kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld triamteren). In geval van combinatietherapie moet de

serumkaliumspiegel gecontroleerd worden. Als hypokaliëmie gepaard gaat met klinische symptomen (bijvoorbeeld spierzwakte, parese en ECG-veranderingen), moet de behandeling met chloortalidon worden gestaakt.

Een combinatie van Chloortalidon Xiromed en kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica dient vermeden te worden bij patiënten die tegelijkertijd ACE-remmers krijgen, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Bij warm weer kan verdunningshyponatriëmie optreden bij patiënten met oedeem. Chloridetekort is over het algemeen mild en vereist geen behandeling.

Thiaziden kunnen de calciumuitscheiding in de urine verminderen en een voorbijgaande en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Significante hypercalciëmie kan een indicatie zijn van verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden stopgezet voordat de bij schildklierfunctie wordt onderzocht.

Er is aangetoond dat thiaziden de uitscheiding van magnesium via de urine verhogen. Dit kan leiden tot hypomagnesiëmie.

#### Hartfalen

Bij patiënten met ernstige cardiale decompensatie (uitgesproken oedeem) kan het zo zijn dat chloortalidon vrijwel niet meer wordt geabsorbeerd.

#### Overig

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergieën of bronchiaal astma.

#### Speciale opmerkingen

Tijdens de behandeling met Chloortalidon Xiromed moeten serumelektrolyten (vooral kalium-, natrium- en calciumionen), creatinine en ureum, serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en bloedglucose regelmatig worden gecontroleerd.

Tijdens de behandeling met Chloortalidon Xiromed moet de patiënt zorgen voor voldoende vochtinname en kaliumrijk voedsel eten (bananen, groenten, noten) vanwege de verhoogde kaliumuitputting.

Behandeling van hypertensie met dit geneesmiddel vereist regelmatige controle door een arts.

De behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestaakt in geval van:

- therapieresistente gedecompenseerde verstoorde elektrolytenbalans
- overgevoeligheidsreacties
- uitgesproken maag-darmklachten
- aandoeningen van het centrale zenuwstelsel
- pancreatitis
- veranderingen in het bloedbeeld (anemie, leukopenie, trombocytopenie)
- acute cholecystitis
- ontwikkeling van vasculitis
- verergering van bestaande bijziendheid
- serumcreatinineconcentratie hoger dan 1,8 mg/100 ml of creatinineklaring lager dan 30 ml/min.

#### Waarschuwingen over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De volgende interacties kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van chloortalidon en de hieronder vermelde geneesmiddelen of stoffen:

De volgende combinaties worden niet aanbevolen:

##### Lithium

Gelijktijdige toediening van Chloortalidon Xiromed en lithium leidt tot een versterking van het cardiotoxische en neurotoxische effect van lithium als gevolg van een verminderde uitscheiding van lithium. Als het gebruik van het diureticum toch onvermijdelijk is, zijn nauwkeurige controle van het lithiumgehalte in het bloed en aanpassing van de dosering vereist.

De volgende combinaties vereisen speciale voorzorgsmaatregelen.

##### Stoffen die Torsade de Pointes kunnen veroorzaken:

- klasse Ia-antiarritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- klasse III-antiarritmica (bijv. amiodaron, sotalol)
- bepaalde antipsychotica: fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol)
- andere: bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine i.v.

Als deze stoffen gelijktijdig met Chloortalidon Xiromed worden toegediend, vooral in geval van hypokaliëmie, bestaat er een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, vooral Torsade de Pointes. Voordat met deze combinatie wordt gestart, moet de serumkaliumspiegel worden gemeten en, indien nodig, corrigerende maatregelen worden genomen. Plasma-elektrolyten moeten regelmatig worden gecontroleerd en ECG-monitoring moet worden uitgevoerd. Bij voorkeur moeten stoffen worden gebruikt die geen torsade de pointes veroorzaken in geval van hypokaliëmie.

##### ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril)

Het gebruik van ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril) tijdens de behandeling met Chloortalidon Xiromed brengt het risico met zich mee van een ernstige daling van de bloeddruk en verslechtering van de nierfunctie aan het begin van de behandeling.

De behandeling met diuretica moet daarom 2 – 3 dagen vóór aanvang van de behandeling met een ACE-remmer worden stopgezet om de kans op hypotensie bij aanvang van de behandeling te verminderen.

##### Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indomethacine, acetylsalicylzuur), waaronder COX-2-remmers, salicylaten

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. indomethacine, acetylsalicylzuur), waaronder COX-2-remmers, en salicylaten kunnen het bloeddrukverlagende en diuretische effect van Chloortalidon Xiromed verminderen. Een hoge dosis salicylaten kan het toxische effect van salicylaten op het centrale zenuwstelsel versterken. Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen tijdens behandeling met Chloortalidon Xiromed kan gelijktijdige toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen acuut nierfalen veroorzaken.

##### Kaliuretische diuretica (bijv. furosemide), glucocorticoïden, ACTH, carbenoxolon, penicilline G, salicylaten, stimulerende laxemiddelen, amfotericine B (parenteraal)

Het gelijktijdige gebruik van Chloortalidon Xiromed en deze geneesmiddelen kan leiden tot verstoorde elektrolytenbalans, vooral een verhoogde kaliumdepletie. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden tijdens de behandeling met hartglycosiden. De serumkaliumspiegels moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd en indien nodig moeten corrigerende maatregelen worden genomen.

De gelijktijdige toediening van chloortalidon en een lisdiureticum heeft een synergetisch effect op de diurese en nauwkeurige monitoring van de nierfunctie, elektrolyten en tekenen van volumedepletie is vereist.

Andere diuretica, andere antihypertensiva (bijv. bètablokkers, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, vaatverwijders, methyl dopa, guanethidine), nitraten, barbituraten, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, alcohol

Het bloeddrukverlagende effect van Chloortalidon Xiromed kan worden versterkt door deze geneesmiddelen of door de consumptie van alcohol.

Cardiale glycosiden

In geval van gelijktijdige behandeling met hartglycosiden moet er rekening mee worden gehouden dat, als hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat als gevolg van de behandeling met Chloortalidon Xiromed, het myocardium gevoeliger is voor hartglycosiden en dat de effecten en bijwerkingen van hartglycosiden overeenkomstig worden versterkt.

Interacties zijn ook mogelijk met de volgende combinaties:

Insuline, orale antidiabetica, urinezuurverlagende geneesmiddelen, sympathicomimetica (noradrenaline, epinefrine)

Het effect van deze geneesmiddelen kan worden verzwakt door het gelijktijdig gebruik van Chloortalidon Xiromed. Het kan nodig blijken de dosering van insuline en orale antidiabetica aan te passen.

Niet-depolariserende (curare-achtige) spierverslappers (bijv. tubocurarinechloride)

Het effect van curare-achtige spierverslappers kan worden versterkt of verlengd door Chloortalidon Xiromed. In het geval dat Chloortalidon Xiromed niet kan worden stopgezet vóór het gebruik van curare-achtige spierverslappers, moet de anesthesioloog op de hoogte worden gesteld van de behandeling met Chloortalidon Xiromed.

Cytostatische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat)

Chloortalidon Xiromed kan de renale excretie van cytostatische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat) verminderen. Als cytostatische geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, kan een verhoogde beenmergtoxiciteit (vooral granulocytopenie) worden verwacht.

Colestyramine, colestipol

Het gelijktijdige gebruik van colestyramine of colestipol vermindert de absorptie van Chloortalidon Xiromed. Daarom moet Chloortalidon Xiromed minstens één uur vóór of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Calciumzouten, vitamine D

Gelijktijdige toediening van Chloortalidon Xiromed en calciumzouten of vitamine D kan resulteren in verhoogde serumcalciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding.

Allopurinol

Chloortalidon Xiromed kan overgevoelighedsreacties op allopurinol versterken.

Amantadine

Chloortalidon Xiromed kan het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

### Bètablokkers, diazoxide

Er is een verhoogd risico op hyperglykemie als Chloortalidon Xiromed en bètablokkers of diazoxide gelijktijdig worden toegediend.

### Ciclosporine

De gelijktijdige toediening van ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

### Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen) kunnen een toename van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica veroorzaken, waarschijnlijk als gevolg van verminderde maag-darmmotiliteit en verminderde maaglediging.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Chloortalidon Xiromed mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Chloortalidon kan, net als andere diuretica, een verminderde doorbloeding van de placenta veroorzaken. Thiaziden en thiazidederivaten komen ook in de bloedsomloop van de foetus terecht en kunnen elektrolytenstoornissen veroorzaken.

Trombocytopenie is gemeld bij pasgeborenen tijdens behandeling met thiazide en thiazidederivaten.

### Borstvoeding

De werkzame stof in dit geneesmiddel, chloortalidon, wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Om veiligheidsredenen mogen moeders die borstvoeding geven dit medicijn niet gebruiken of moeten ze stoppen met het geven van borstvoeding.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Op basis van interindividuele verschillen in reactie kan het reactievermogen zodanig worden beïnvloed dat het vermogen om actief aan het wegverkeer deel te nemen, machines te gebruiken of te werken zonder veilige houvast wordt aangetast. Dit geldt vooral aan het begin van de behandeling, bij een dosisverhoging, in combinatie met andere antihypertensiva, bij het wisselen van geneesmiddelen en bij interactie met alcohol.

## **4.8 Bijwerkingen**

<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Ze er vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Ze er zelden (&lt;1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Trombocyto- penie, leukopenie, agranulo- cytose, eosinofilie		
Voedings- en stofwisselings stoornissen	Hypokaliëmie (vooral bij hoge doses), hyperurikemie wat kan leiden tot jichtaanvallen	Hyponatrië- mie, hypomagne- siëmie, hyperglyke- mie en glycosurie; de	Hypercal- ciëmie	Hypochlore- mische alkalose	



<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt;1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
	bij gepredisponeerde patiënten; stijging van het cholesterol- en triglyceriden-gehalte	metabolische toestand van patiënten met manifeste diabetes mellitus kan verslechteren, latente diabetes mellitus kan verschijnen; toename van stikstofhoudende verbindingen (ureum, creatinine), vooral aan het begin van de behandeling			
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, licht gevoel in het hoofd en zwakte	Paresthesie		
Oogaandoeningen			Visusstoornissen, beperkte vorming van traanvocht		Choroïdale effusie, acuut gesloten-hoek glaucoom
Hartaandoeningen		Hypotensie, orthostatische regulatiestoornis, bonzend hart (hartkloppingen)	Hartritme- stoornissen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Idiosyncratisch (allergiegerelateerd) longoedeem, ademhalingsmoeilijkheden	
Maagdarmstelselaandoeningen		Verlies van eetlust, droge mond, maagdarmklachten, misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik, krampachtige		Pancreatitis	

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		klachten in de buikstreek, constipatie, diarree			
Lever- en gal- aandoeningen			Intrahepa- tische cholestase of geelzucht		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Allergische huidreacties zoals exantheem, urticaria (netelroos), pruritus (jeuk)	Lichtgevoe- ligheid, allergische vasculitis		
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Hypotonie van de skeletspieren, spierkrampen			
Nier- en urine- aandoeningen				Allergische interstitiële nefritis	
Voortplan- tingsstelsel- en borst- aandoeningen		Impotentie			

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen

Het klinische beeld van een acute of chronische overdosis hangt af van de mate van vocht- en elektrolytenuitputting.

De volgende symptomen kunnen optreden als gevolg van een overdosis:

Licht gevoel in het hoofd en zwakte, misselijkheid, spierpijn en spierspasmen (bijv. krampen in de onderbenen), hoofdpijn, tachycardie, hypotensie en orthostatische onregelinge, verstoorde elektrolytenbalans (hypokaliëmie en/of hyponatriëmie). Hemoconcentratie, convulsies, licht gevoel in het hoofd, lethargie, verwardheid, collaps van de bloedsomloop en acuut nierfalen kunnen optreden als gevolg van dehydratie en hypovolemie.

Vermoeidheid, spierzwakte, paresthesie, parese, apathie, meteorisme en obstipatie of hartritmestoornissen kunnen optreden als gevolg van hypokaliëmie. Ernstige kaliumdepletie kan leiden tot paralytische ileus of verminderd bewustzijn en zelfs hypokaliëmisches coma.

### Management

Als er tekenen zijn van een overdosis, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Naast algemene maatregelen moeten vitale parameters worden gemonitord en indien nodig moeten corrigerende maatregelen worden genomen op de intensive care.

Er is geen specifiek tegengif bekend.

Het toxine wordt verwijderd door middel van maagspoeling en toediening van actieve kool als de patiënt bij bewustzijn is.

Intraveneuze vloeistofvervanging en herhaalde monitoring van de bloeddruk, de vocht- en elektrolytenbalans en metabolische functies kunnen geïndiceerd zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Sulfonamiden, puur, ATC-code: C03BA04

Chloortalidon is een benzothiadiazine (thiazide)-gerelateerd diureticum met een lange werkingsduur. Chloortalidon, de werkzame stof in dit geneesmiddel, is een benzothiazide (thiazide)-gerelateerd diureticum met langdurige werkzaamheid.

Het primaire effect van chloortalidon is het verhogen van de uitscheiding van elektrolyten, waardoor de urinestroom secundair toeneemt als gevolg van het osmotisch gebonden water.

Chloortalidon remt voornamelijk de reabsorptie van natrium in de distale tubulus; na glomerulaire filtratie kan echter niet meer dan ongeveer 15% natrium worden uitgescheiden. De mate van chloride-uitscheiding is ongeveer gelijk aan die van natriumuitscheiding. Chloortalidon veroorzaakt ook een toename van de uitscheiding van kalium, die voornamelijk wordt bepaald door de uitscheiding van kalium in de distale tubulus en de verzamelbuis (verhoogde uitwisseling tussen natrium- en kaliumionen).

Hoge doses chloortalidon kunnen resulteren in een verhoogde uitscheiding van bicarbonaat als gevolg van remming van koolzuuranhydrase, waardoor de urine alkalisch wordt. Het saluretische of diuretische effect van chloortalidon wordt niet significant beïnvloed door acidose of alkalose.

Tijdens langdurige behandeling met chloortalidon neemt de uitscheiding van calcium via de nieren af, wat kan resulteren in hypercalciëmie.

Het diuretisch effect begint na 2 – 3 uur, bereikt zijn maximum na 4 – 24 uur en kan 2 – 3 dagen aanhouden.

Thiazide-geïnduceerde diurese leidt aanvankelijk tot een afname van het plasmavolume, het hartminuutvolume en de systemische bloeddruk.

Chloortalidon heeft een hypotensief effect bij hypertensieve patiënten. Bij aanvang van de behandeling wordt het bloeddrukverlagende effect van chloortalidon bereikt door vermindering van het extracellulaire volume, wat resulteert in een verminderde perifere weerstand. Tijdens langdurige behandeling normaliseert het extracellulaire volume terwijl het antihypertensieve effect behouden blijft, wat het gevolg zou kunnen zijn van een latere afname van de natriumconcentratie in de vaatwanden en de daaruit voortvloeiende vermindering van de gevoeligheid voor noradrenaline. Chloortalidon heeft een antidiuretisch effect bij patiënten met renale en ADH-gevoelige diabetes insipidus. Het werkingsmechanisme blijft onduidelijk.

Chlortalidon is niet effectief bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van een orale dosis van 50 mg chloortalidon bedraagt ongeveer 64%, waarbij piekbloedconcentraties na 8 tot 12 uur worden bereikt. Voor doses van 25 en 50 mg zijn de

$C_{\max}$ -waarden gemiddeld respectievelijk 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l) en 3,2 µg/ml (9,4 µmol/l). Voor doses tot 100 mg is er een proportionele toename van de AUC. Bij herhaalde dagelijkse doses van 50 mg worden na 1 tot 2 weken gemiddelde steady-state-bloedconcentraties van 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l), gemeten aan het einde van het 24-uurs doseringsinterval, bereikt.

#### Distributie en biotransformatie

In het bloed is slechts een klein deel van chloortalidon vrij, als gevolg van de uitgebreide accumulatie in erythrocyten en binding aan plasma-eiwitten. Vanwege de hoge mate van binding met hoge affiniteit aan het koolzuuranhydrase van erythrocyten, werd slechts ongeveer 1,4% van de totale hoeveelheid chloortalidon in volbloed in steady-state plasma aangetroffen tijdens behandeling met doses van 50 mg. *In vitro* bedraagt de plasma-eiwitbinding van chloortalidon ongeveer 76% en het belangrijkste bindende eiwit is albumine.

Chloortalidon passeert de placentabarière en gaat over in de moedermelk. Bij moeders die vóór en na de bevalling dagelijks met 50 mg chloortalidon worden behandeld, bedragen de chloortalidonspiegels in het volbloed van de foetus ongeveer 15% van die in het bloed van de moeder. De chloortalidonconcentraties in het vruchtwater en in de moedermelk bedragen ongeveer 4% van de overeenkomstige bloedspiegel van de moeder.

#### Metabolisme

Metabolisme en uitscheiding door de lever in de gal vormen een kleine eliminatieroute. Binnen 120 uur wordt ongeveer 70% van de dosis uitgescheiden in de urine en de feces, voornamelijk in onveranderde vorm.

#### Eliminatie

Chloortalidon wordt uit volbloed en plasma geëlimineerd met een eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 50 uur. De eliminatiehalfwaardetijd blijft onveranderd na chronische toediening. Het grootste deel van een geabsorbeerde dosis chloortalidon wordt door de nieren uitgescheiden, met een gemiddelde renale klaring van 60 ml/min.

#### Nier-/leverfunctiestoornissen

Nierfunctiestoornissen veranderen de farmacokinetiek van chloortalidon niet; de snelheidsbeperkende factor bij de eliminatie van het geneesmiddel uit bloed of plasma is hoogstwaarschijnlijk de affiniteit van het geneesmiddel voor het koolzuuranhydrase van erythrocyten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### Ouderen

Bij oudere patiënten is de eliminatie van chloortalidon langzamer dan bij gezonde jonge volwassenen, hoewel de absorptie hetzelfde is. Daarom is nauwkeurige medische observatie geïndiceerd bij de behandeling van patiënten op hoge leeftijd met chloortalidon.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Symptomen en behandeling van acute intoxicatie, zie rubriek 4.9.

#### Reproductieve toxiciteit

Teratogeniciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen leverden geen aanwijzingen op voor een teratogeen potentieel.

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van chloortalidon in de vroege stadia van de zwangerschap. Een onderzoek onder 20 blootgestelde vrouwen in hun eerste trimester wees op een verhoogd risico op een abnormale ontwikkeling van de foetus.

#### Tumorgenererend en mutageen potentieel

Chloortalidon induceert *in vitro* chromosomale mutaties in zoogdiercellen. *In vivo* experimenten met muizen gaven dergelijke aanwijzingen niet in het beenmerg of in de hepatocyten. De betekenis van de

positieve *in vitro* bevindingen blijft onduidelijk. Er zijn geen dierstudies op lange termijn beschikbaar over het tumorgenererende potentieel van chloortalidon.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Geel ijzeroxide  
Natriumlaurylsulfaat  
Povidon K30  
Natriumzetmeelglycolaat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten met 12,5 mg/25 mg/50 mg chloortalidon zijn verpakt in een doorzichtige PVC/PVDC 90 gsm blisterverpakking met 0,025 mm gewone aluminiumfolie en in een Alu-Alu blisterverpakking met 0,025 mm gewone aluminiumfolie.

De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 50, 90 of 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 129595 - Chloortalidon Xiromed 12,5 mg tabletten  
RVG 129597 - Chloortalidon Xiromed 25 mg tabletten

RVG 129598 - Chloortalidon Xiromed 50 mg tabletten

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**