

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uldiulan 12,5 mg comprimate

Uldiulan 25 mg comprimate

Uldiulan 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Uldiulan 12,5 mg: Fiecare comprimat conține clortalidonă 12,5 mg  
Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 39,09 mg.

Uldiulan 25 mg: Fiecare comprimat conține clortalidonă 25 mg  
Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 78,18 mg.

Uldiulan 50 mg: Fiecare comprimat conține clortalidonă 50 mg  
Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 156,36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

*Pentru comprimatele de 12,5 mg:* comprimate albe, circulare și convexe (5,0 mm ± 0,2 mm) fără linie mediană.

*Pentru comprimate de 25 mg:* comprimate de culoare roz deschis până la roșcat, circulare și convexe (7,0 mm ± 0,2 mm) fără linie mediană.

*Pentru comprimate de 50 mg:* Comprimate galbene, circulare și convexe (9,0 mm ± 0,2 mm) fără linie mediană.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul edemului cardiac, hepatic și nefrogen.

Hipertensiune

Insuficiență cardiacă manifestă

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ca și în cazul tuturor diureticelor, doza de clortalidonă trebuie începută cu cea mai mică doză eficientă. Această doză trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual al pacientului pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim, minimizând reacțiile adverse. Dozarea deosebit de prudentă este recomandată la pacienții cu boală coronariană sau scleroză cerebrală, precum și în starea de după infarct miocardic sau apoplexie.

Se aplică următoarele recomandări de dozare:

#### *Adulți*

##### *Edem cardiac, hepatic și nefrogen, insuficiență cardiacă*

Doza inițială recomandată este de 25 până la 50 mg/zi, în cazuri severe poate fi crescută până la 100 până la 200 mg/zi. Doza pentru edemul nefrogen nu trebuie să depășească 50 mg pe zi.

Doza obișnuită de întreținere este cea mai mică doză eficientă, de exemplu 25 până la 50 mg/zi pe zi.

##### Hipertensiune arterială

###### Doza inițială:

12,5 -50 mg clortalidonă pe zi.

###### Doza de întreținere:

12,5 – 25 mg clortalidonă pe zi.

Doza inițială trebuie redusă individual.

Pentru o doză dată, efectul complet este atins după 3-4 săptămâni. Dacă scăderea tensiunii arteriale se dovedește inadecvată cu 25 sau 50 mg/zi, se recomandă tratamentul combinat cu medicament antihipertensiv, cum ar fi beta-blocante, rezepină și inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4).

##### *Pacienți vârstnici (> 65 de ani) și pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții vârstnici și/sau la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/minut și/sau creatininei serice 1,1-1,8 mg/100 ml) doza trebuie ajustată la cerințele terapeutice și la tolerabilitatea pacientului (vezi pct. 4.4).

Diureticele tiazidice și analogii tiazidici, inclusiv clortalidona, își pierd efectul diuretic în cazurile de insuficiență renală severă, adică un clearance al creatininei < 30 ml/minut și/sau o creatininemie > 1,8 mg/100 ml (vezi pct. 4.3).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu disfuncție hepatică, Uldiulan trebuie administrat conform restricției. Uldiulan nu trebuie administrat în caz de disfuncție hepatică severă (vezi pct. 4.3).

##### *Pacienți cu insuficiență cardiacă*

La pacienții cu decompensare cardiacă severă se poate întâmpla ca clortalidona să nu se mai absoarbă practic.

##### *Copii și adolescenți*

Deoarece nu sunt disponibile date terapeutice adecvate la copii, clortalidona nu trebuie administrată copiilor.

##### Mod de administrare

Acest medicament trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Pentru o singură doză, comprimatul trebuie luat dimineața cu micul dejun. Dacă se administrează de două ori pe zi, comprimatele trebuie luate suplimentar cu masa de seară.

O creștere a dozei nu trebuie luată în considerare după expirarea a 2-3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră va decide cu privire la durata tratamentului.

După un tratament de lungă durată, tratamentul cu Uldiulan nu trebuie întrerupt imediat, ci scăzut treptat până se încetează.

### 4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la clortalidonă și alte tiazide sau derivați de sulfonamide (reacții încrucișate);  
Se recomandă prudență la pacienții cu astm bronșic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- anurie (producție de urină sub 100 mg/24 ore)
- insuficiență renală severă (cu producție de urină puternic restrânsă; clearance-ul creatininei < 30 ml/minut și/sau creatinina serică > 1,8 mg/ 100 ml)
- glomerulonefrita
- disfuncție hepatică severă (precomă și comă hepatică)
- hipercalcemie
- hipokaliemie refractară sau situații care implică pierderi crescute de potasiu,
- hiponatremie severă
- hiperuricemie simptomatică
- hipertensiune arterială în timpul sarcinii

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Insuficiență hepatică

Uldiulan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică progresivă, deoarece modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic datorate diureticelor tiazidice pot precipita coma hepatică, în special la pacienții cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.3).

#### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis:

Sulfonamidele sau medicamentele derivate de sulfonamide pot provoca o reacție idiosincrazică care are ca rezultat o efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al acuității vizuale scăzute sau dureri oculare și apar de obicei în câteva ore până la săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este de a întrerupe administrarea de medicamente cât mai repede posibil. Tratamente medicale sau chirurgicale prompte pot fi luate în considerare dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau la penicilină.

#### Tulburări ale echilibrului electrolitic:

În timpul terapiei cu tiazidice, electroliții serici trebuie determinați în mod regulat (în special potasiu, sodiu și calciu).

Monitorizarea electroliților serici este indicată în special la vârstnici, la pacienții cu ascită din cauza cirozei hepatice și la pacienții cu edem renal. În astfel de condiții, clortalidona trebuie administrată numai sub monitorizare atentă și numai la pacienții cu niveluri normale de potasiu fără semne de pierdere de volum.

Tratamentul cu diuretice tiazidice, inclusiv clortalidonă, a fost asociat cu tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic, cum ar fi hipopotasemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică. Avertismentele pentru tulburări ale echilibrului hidric sau electrolitic sunt gură uscată, sete, slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, slăbiciune musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, cum ar fi greața și vărsăturile.

Hipokaliemia poate sensibiliza inima și poate exagera răspunsul acesteia la efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Riscul de hipokaliemie este cel mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții cu diureză crescută, la pacienții fără aport adecvat de electroliți pe cale orală și la pacienții care urmează tratament simultan cu corticosteroizi, ACTH, glicozide cardiace sau laxative (vezi pct. 4.5). Acești pacienți trebuie monitorizați cu deosebită atenție.

Ca la toate diureticele tiazidice, kaliureza indusă de clortalidonă este dependentă de doză, iar gradul său variază individual. La o doză de 25 mg/zi, reducerea concentrațiilor de potasiu seric este în medie de 0,5 mmol/l. În timpul tratamentului permanent, nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate la începutul terapiei și 3-4 săptămâni mai târziu. După această perioadă, și dacă echilibrul de potasiu nu este perturbat de factori suplimentari (de exemplu, vărsături, diaree, modificări ale funcției renale etc.), nivelul de potasiu seric poate fi determinat în mod regulat la 4-6 luni.

Dacă este necesar, Uldiulan poate fi combinat cu suplimente orale de potasiu sau cu un diuretic care economisește potasiu (de exemplu, triamteren). În cazul tratamentului combinat, nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate. Dacă hipokaliemia este însoțită de semne clinice (de exemplu, slăbiciune musculară, pareză și alterare ECG), tratamentul cu Uldiulan trebuie întrerupt.

Tratamentul combinat cu Uldiulan și un preparat de potasiu sau un diuretic care economisește potasiul trebuie evitat la pacienții care sunt tratați simultan cu inhibitori ai ECA, dacă nu este absolut necesar.

Hiponatremia diluțională poate apărea la pacienții edematoși pe vreme caldă. Lipsa de clorură de sodiu este în general ușoară și nu necesită tratament. Tiazidicele pot scădea excreția urinară de calciu și pot provoca creșteri tranzitorii și ușoare ale calciului seric fără tulburări cunoscute de metabolismul calciului. Hipercalemia semnificativă poate fi un semn al hiperparatiroidismului ascuns. Administrarea tiazidicelor trebuie întreruptă înainte de testarea funcției paratiroidiene.

S-a demonstrat că tiazidicele cresc excreția urinară de magneziu. Acest lucru poate duce la hipomagnezemie.

#### Efecte metabolice și endocrine:

Pacienții cu diabet zaharat sau gută trebuie monitorizați cu deosebită atenție.

Terapia cu tiazidă poate avea un impact asupra toleranței la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat manifest, situația metabolică se poate deteriora, astfel încât poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau de substanțe care scad glicemia orală. Diabetul zaharat latent se poate manifesta în timpul terapiei cu tiazidice.

Clortalidona poate crește nivelul seric de acid uric, dar atacurile de gută sunt mai puțin frecvente în timpul tratamentului pe termen lung.

Au fost raportate creșteri minime și parțial reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută sau trigliceridelor la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu tiazidice și diuretice asemănătoare tiazidei.

#### Insuficiență renală:

Uldiulan ar trebui folosit cu prudență la pacienții cu boală de rinichi.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-60 ml/minut și/sau creatininei serice 1,1-1,8 mg/100 ml), doza trebuie ajustată la cerințele terapeutice și la tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/minut și/sau creatininei serice > 1,8 mg/100 ml), diureticele tiazidice și analogii tiazidici, inclusiv clortalidona, își pierd efectul diuretic (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu boli de rinichi, tiazidicele pot provoca azotemie. Efectele cumulate ale medicamentului pot apărea la pacienții cu insuficiență renală. Dacă insuficiența renală progresează, caracterizată printr-o creștere a conținutului total de azot din sânge fără azot proteic, trebuie luată o decizie critică dacă se va continua tratamentul. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu diuretice.

Abuzul cronic de diuretice poate duce la sindromul Pseudo-Bartter cu rezultat al edemului. Edemul este expresia unei creșteri a reninei cu consecința hiperaldosteronismului secundar.

Efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA sau al blocaților receptorilor angiotensinei II este potențat de agenți care măresc activitatea reninei plasmatică (diuretice). Se recomandă ca terapia diuretică să fie întreruptă cu 2 până la 3 zile înainte de începerea tratamentului cu inhibitor ECA, pentru a minimaliza posibilitatea de hipotensiune arterială la începutul terapiei.

#### Funcția cardiacă afectată

La pacienții cu decompensare cardiacă severă (edem pronunțat) se poate întâmpla ca clortalidona practic să nu mai fie absorbită.

#### Alte efecte

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic.

#### Instrucțiuni speciale

În timpul terapiei cu Uldiulan, electroliții serici (în special ionii de potasiu, sodiu și calciu), creatinina și ureea, lipidele serice (colesterol și trigliceride), acidul uric și glucoza din sânge trebuie verificați în mod regulat.

În timpul tratamentului cu Uldiulan, pacienții trebuie să asigure un aport suficient de lichide și, din cauza pierderilor crescute de potasiu, să consume alimente bogate în potasiu (banane, legume, nuci).

Tratamentul hipertensiunii arteriale cu Uldiulan necesită monitorizare medicală regulată.

#### **Terapia cu Uldiulan trebuie întreruptă la**

- tulburări rezistente la terapie a echilibrului electrolitic
- reacții de hipersensibilitate
- tulburări gastrointestinale severe
- tulburări ale sistemului nervos central
- pancreatită
- modificări ale componentelor sângelui (anemie, leucopenie, trombocitopenie)
- colecistită acută
- apariția vasculitei
- agravarea unei miopie existente
- nivelul creatininei serice > 1,8 mg/100 ml sau clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut

#### Efectele utilizării abuzive în scopuri de dopaj

Utilizarea Uldiulan poate duce la rezultate pozitive la testele antidoping. Consecințele asupra sănătății, ale utilizării Uldiulan ca agent de dopaj, nu pot fi prevăzute, nu pot fi excluse riscuri grave pentru sănătate.

#### Excipienți

##### **Uldiulan conține lactoză.**

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

##### **Uldiulan conține sodiu.**

Uldiulan conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „fără sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea clortalidonei poate afecta acțiunea următoarelor medicamente sau substanțe:

#### **Combinatii nerecomandate:**

### *Litiu:*

Administrarea concomitentă de clortalidonă cu litiu poate duce la o creștere a efectelor cardio-neurotoxice ale litiului printr-o reducere a excreției de litiu. Dacă administrarea de diuretice este inevitabilă, este necesară o monitorizare atentă a nivelului de litiu din sânge și o ajustare a dozei. În cazurile în care litiul induce poliurie, diureticele pot exercita un efect antidiuretic paradoxal.

### **Combinatii care trebuie utilizate cu precautie:**

*Substanțe care pot declanșa „torsada vârfurilor”:*

- agenți antiaritmici din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- agenți antiaritmici de clasa III (de exemplu, amiodarona, sotalol)
- antipsihotice specifice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpiridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, drospiridol), haloperidol
- altele: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină i.v.

Dacă aceste medicamente sunt administrate în același timp cu Uldiulan, există un risc crescut de apariție a aritmiilor ventriculare, în special torsada vârfurilor, în special în hipokaliemie. Nivelul de potasiu seric trebuie determinat și, dacă este necesar, corectat înainte de a începe această combinație. Monitorizarea electroliților din plasmă și ECG trebuie efectuată în mod regulat. De preferință, trebuie utilizate substanțe care nu provoacă torsada vârfurilor în prezența hipokaliemiei.

*Alte diuretice, alte antihipertensive (de exemplu, blocante ale receptorilor beta, antagoniști de calciu, inhibitori ECA, vasodilatatoare, metildopa, guanetidină), nitrați, barbiturice, fenotiazine, antidepressive triciclice, alcool*

Efectul antihipertensiv al Uldiulan poate fi intensificat cu aceste medicamente sau prin consumul de alcool. La începutul tratamentului, există riscul unei scăderi masive a tensiunii arteriale și al deteriorării funcției renale. Prin urmare, terapia diuretică trebuie întreruptă cu 2-3 zile înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor ECA pentru a reduce posibilitatea de hipotensiune arterială la începutul tratamentului.

*Antiflogistice nesteroidiene (de exemplu, indometacin, acid acetilsalicilic), inclusiv inhibitori de COX-2, salicilat*

Antiflogistice nesteroidiene (de exemplu indometacină, acid acetilsalicilic), inclusiv inhibitori de COX-2, salicilatul pot reduce efectele antihipertensive și diuretice ale clortalidonei. Dacă se iau doze mari de salicilați, efectele toxice ale salicilaților asupra sistemului nervos central pot fi intensificate. La pacienții care dezvoltă o hipovolemie în timpul tratamentului cu Uldiulan, administrarea concomitentă de antiflogistice nesteroidiene poate duce la o insuficiență renală acută.

*Diuretice uretice de potasiu (de exemplu furosemid), glucocorticoizi, ACTH, carbenoxolonă, penicilină G, salicilat, laxative stimulative, amfotericină B (parenterală)*

Utilizarea simultană a Uldiulan și a acestor medicamente poate duce la tulburări ale echilibrului electrolic, în special la creșterea pierderilor de potasiu. Acest lucru este deosebit de important în timpul tratamentului cu glicozide cardiace. Nivelul plasmatic de potasiu trebuie monitorizat îndeaproape și, dacă este necesar, corectat.

*Glicozide cardiace (de exemplu, digitalice)*

În cazul tratamentului concomitent cu glicozide cardiace, trebuie remarcat faptul că, dacă în timpul tratamentului cu clortalidonă se dezvoltă hipopotasemie și/sau hipomagnezemie, sensibilitatea miocardului la glicozide cardiace este crescută și reacțiile adverse ale glicozidelor cardiace sunt crescute corespunzător. Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot favoriza apariția aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

***Următoarele combinații pot declanșa interacțiuni***

*Insulină, agenți antidiabetici orali, medicamente pentru scăderea acidului uric, simpatomimetice (noradrenalina [norepinefrina], adrenalina [epinefrina])*

Efectul acestor medicamente poate fi atenuat prin utilizarea concomitentă a clortalidonei.

Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și a agenților antidiabetici orali din cauza riscului de reducere a efectului hipoglicemiant cauzat de posibila reducere a eliberării de insulină de către pancreas datorită efectului hipokaliemic.

*Relaxante musculare nedepolarizante (derivați curare) (de exemplu, clorură de Tubocurarin)*

Efectul derivaților de curare poate fi intensificat sau extins de clortalidonă. În cazul în care tratamentul cu Uldiulan nu poate fi întrerupt înainte de a utiliza relaxante musculare asemănătoare curarei, anestezistul trebuie informat despre tratamentul cu Uldiulan.

*Alopurinol*

Clortalidona poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

*Amantadina*

Clortalidona poate crește riscul de reacții adverse cauzate de amantadină.

*Blocante ale receptorilor beta, diazoxid*

Există un risc crescut pentru incidența hiperglicemiei după administrarea concomitentă de clortalidonă și beta-blocante sau diazoxizi.

*Agenți citotoxici (de exemplu, ciclofosamidă, fluorouracil, metotrexat)*

Clortalidona poate reduce excreția renală a agenților citotoxici (de exemplu, ciclofosamidă, fluorouracil, metotrexat). Administrarea concomitentă de agenți citotoxici poate intensifica efectul toxic al acestora asupra măduvei osoase (în special granulocitopenia).

*Săruri de calciu și vitamina D*

Administrarea concomitentă de clortalidonă cu vitamina D sau cu săruri de calciu, potențează creșterea nivelului de calciu seric datorită inhibării excreției urinare.

*Agenți anticolinergici (de exemplu, atropină, biperiden)*

Biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic poate fi crescută de agenți anticolinergici (de exemplu, atropină, biperiden), aparent datorită scăderii motilității gastrointestinale și a ratei de golire a stomacului.

*Rășini schimbătoare de anioni (de exemplu, colestiramină, colestipol)*

Administrarea concomitentă de colestiramină sau colestipol reduce absorbția clortalidonei. Prin urmare, Uldiulan trebuie luat cu cel puțin 1 oră înainte sau cu 4-6 ore după administrarea acestor medicamente.

*Ciclosporină*

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și complicații de tipul gutei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Clortalidona este contraindicată în tratamentul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii.

Uldiulan, ca și alte diuretice, poate provoca hipoperfuzie placentară. Tiazidicele și diureticele înrudite intră în circulația fetală și pot provoca tulburări electrolitice. Trombocitopenia neonatală a fost raportată la administrarea tiazidicelor și a diureticelor asociate.

##### Alăptarea

Clortalidona trece în laptele matern. Din motive de siguranță, clortalidona trebuie evitată la mamele care alăptează.

## Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul clortalidonei asupra fertilității umane.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Diverse, reacții individuale pot modifica reactivitatea într-un astfel de caz, încât capacitatea de participare activă la traficul rutier poate fi compromisă, pentru utilizarea mașinilor sau pentru lucru fără o reținere sigură. Acest lucru se aplică mai ales la începutul tratamentului, după creșterea dozei, în asociere cu alte medicamente antihipertensive, modificarea medicației sau în combinație cu alcoolul.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Lista tabelară ale reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10.000$ ) și necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

<b>Clasificarea MedDRA, sisteme și organe,</b>	foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	frecvente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	rare ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	foarte rare ( $< 1/10.000$ )	necunoscut e (nu pot fi estimate din datele disponibile)
Tulburări sanguine și limfatice			Trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, eozinofilie		
Tulburări de metabolism și nutriție	Hipokaliemie (în principal la doze mai mari), hiperuricemie, aceasta poate duce la atacuri de gută la pacienții predispuși, creșterea nivelului de colesterol și trigliceride	Hiponatremie, hipomagnezemie, hiperglicemie și glicozurie; la pacienții cu diabet zaharat manifest, aceasta poate avea ca rezultat o deteriorare a stării metabolice, se poate manifesta un diabet zaharat latent, creșterea substanțelor azotate (uree, creatinina), în special la începutul tratamentului; pierderea poftei de mâncare	Hipercalcemie	Alcaloză hipocloremică	
Tulburări ale sistemului nervos		Dureri de cap, amețeli, slăbiciune	Parestezii		
Tulburări oculare			Tulburări vizuale,		Efuziune coroidiană



			scăderea lacrimării		
Tulburări cardiace		Hipotensiune arterială, tulburări de reglare ortostatică, palpitații	Aritmie cardiacă		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Edem pulmonar idiosincratic (de origine alergică), dificultăți de respirație	
Tulburări gastrointestinale		Uscăciunea gurii, anorexie, tulburări gastro-intestinale, greață, vărsături, durere în abdomenul superior, tulburări spasmodice abdominale, constipație, diaree		Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare			Colestază intrahepatică sau icter		
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat		Reacție alergică a pielii ca exantem, urticarie, prurit (mâncărime)	Reacție de fotosensibilitate, vasculită de origine alergică		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Hipotensiune arterială a mușchilor scheletici, crampe musculare			
Tulburări renale și urinare			Nefrită interstițială alergică		
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului		Disfuncție erectilă			

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### *Simptome de supradozaj*

Tabloul clinic al supradozajului acut sau cronic depinde de amploarea pierderii de lichid și electroliți.

După supradozaj pot apărea următoarele simptome: amețeli, slăbiciune, greață, dureri musculare și crampe musculare (de exemplu, crampe ale picioarelor), cefalee, tahicardie, hipotensiune arterială și tulburări de reglare ortostatică, tulburări electrolitice (hipokaliemie și/sau hiponatremie).  
Deshidratarea și hipovolemia pot duce la hemoconcentrare, convulsii, somnolență, letargie, confuzie, colaps circulator și insuficiență renală acută.

Hipokaliemia poate duce la oboseală, slăbiciune musculară, parestezie, pareză, apatie, meteorism și constipație sau la aritmii cardiace. Pierderile severe de potasiu pot duce la ileus paralizant sau tulburări de conștiență până la o comă hipokaliemică.

### *Măsuri terapeutice după supradozaj*

Dacă există semne de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Pe lângă măsurile generale, parametrii vitali trebuie monitorizați și, dacă este necesar, corecți cu măsuri medicale intensive. Nu se cunoaște un antidot specific.

Excizia medicamentului otrăvitor prin lavaj gastric și administrarea de cărbune activat trebuie utilizate dacă pacientul este conștient. Pot fi indicate lichide intravenoase, monitorizarea repetitivă a tensiunii arteriale, a echilibrului hidric și electrolitic și a funcțiilor metabolice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice. Diuretice de ansă joase, exclusiv tiazide. Sulfonamide, simple  
Codul ATC: C03BA04.

Clortalidona, substanța activă a Uldiulan este un diuretic înrudit cu benzotiadiazină (tiazidă), cu o durată lungă de acțiune.

Clortalidona efectuează în primul rând excreția masivă de electroliți, secundar crește nivelul de apă legată osmotically în fluxul urinar.

#### Mecanism de acțiune

Clortalidona inhibă în primul rând absorbția de sodiu în tubul renal distal, prin care maxim aproximativ 15% din sodiul filtrat glomerular poate fi excretat. Gradul de excreție a clorurii corespunde mai mult sau mai puțin cu excreția de sodiu. Eliminarea potasiului crește datorită clortalidonei, care este determinată în primul rând de secreția de potasiu în tubii distali și tubul distal al rinichiului (schimb crescut între ionii de sodiu și potasiu).

Dozele mari de clortalidonă cresc excreția de bicarbonați datorită inhibării carboanhidrazei, prin care urina se alcalinizează. Azidoza și alcaloza nu influențează în principal efectul saluretic și diuretic al clortalidonei.

Eliminarea redusă a calciului la nivelul rinichilor în timpul tratamentului pe termen lung cu clortalidonă poate duce la o hipercalcemie.

Efectul diuretic se instalează după 2-3 ore, atinge maxim după 4-24 ore și poate persista 2-3 zile.

#### Efecte farmacodinamice

Diureza indusă de tiazide duce inițial la scăderea volumului plasmatic, a debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistemice. Este posibil ca sistemul renină-angiotensină-aldosteron să devină activat. La persoanele hipotensive, clortalidona reduce ușor tensiunea arterială. Efectul antihipertensiv al clortalidonei este la începutul terapiei realizat printr-o reducere a volumului extracelular cu rezultatul scăderii rezistenței periferice. La administrarea continuă volumul extracelular se normalizează cu efect hipotensiv menținut, probabil din cauza scăderii rezistenței periferice; debitul cardiac revine la valorile pretratament, volumul plasmatic rămâne oarecum redus și activitatea reninei plasmatice poate fi crescută. Efectul rezultă dintr-o reacție redusă la noradrenalina, și care poate fi cauzat de un nivel ulterior de sodiu redus în pereții vasculari.

La administrare cronică, efectul antihipertensiv al clortalidonei este dependent de doză între 12,5 și 50 mg/zi. Creșterea dozei peste 50 mg crește complicațiile metabolice și prezintă rareori beneficii terapeutice.

Clortalidona are un efect antidiuretic la pacienții cu diabet insipid renal și sensibil la ADH. Mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Ca și în cazul altor diuretice, atunci când clortalidona este administrată în monoterapie, controlul tensiunii arteriale se realizează la aproximativ jumătate dintre pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. În general, pacienții vârstnici și de rasă neagră răspund bine la diureticele administrate ca terapie primară.

Studiile clinice randomizate la vârstnici au arătat că tratamentul hipertensiunii arteriale sau al hipertensiunii arteriale sistolice predominante la persoanele în vârstă cu diuretice tiazidice în doze mici, inclusiv clortalidona, reduce morbiditatea și mortalitatea cerebrovasculară (accident vascular cerebral), coronariană și cardiovasculară totală.

Clortalidona este ineficientă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/minut și/sau creatininei serice > 1,8 mg/100 ml).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Absorbția clortalidonei este relativ lentă ( $t_{50}$  de resorbție după 2,6 ore). Biodisponibilitatea unei doze orale de 50 mg clortalidonă este de aproximativ 64%, concentrațiile sanguine maxime fiind atinse după 8 până la 12 ore. Pentru doze de 25 și 50 mg, valorile  $C_{max}$  sunt în medie de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  (4,4  $\mu\text{mol/L}$ ) și, respectiv, 3,2  $\mu\text{g/ml}$  (9,4  $\mu\text{mol/L}$ ). Pentru doze de până la 100 mg există o creștere proporțională a ASC. La doze zilnice repetate de 50 mg, concentrațiile sanguine medii la starea de echilibru de 7,2  $\mu\text{g/ml}$  (21,2  $\mu\text{mol/L}$ ), măsurate la sfârșitul intervalului de dozare de 24 de ore, sunt atinse după 1 până la 2 săptămâni.

#### Distribuție

Legarea clortalidonei de proteinele plasmatică este de aproximativ 75%, volumul de distribuție este de 41/kg. Datorită acumulării extinse în eritrocite și legării de proteinele plasmatică, doar o mică parte de clortalidonă este liberă.

Clortalidona traversează bariera placentară și trece în laptele matern.

#### Biotransformare

În decurs de 120 de ore, aproximativ 70% din doză este excretată prin urină și fecale, în principal sub formă nemodificată. Metabolismul și excreția hepatică în bilă constituie o cale minoră de eliminare.

#### Eliminare

Clortalidona este eliminată din sângele integral și plasmă, cu un timp de înjumătățire prin eliminare în medie de 50 de ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare este nealterat după administrarea cronică.

Cea mai mare parte a unei doze absorbite de clortalidonă este excretată prin rinichi, cu un clearance mediu de 60 ml/minut.

#### Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, eliminarea clortalidonei este mai lentă decât la adulții tineri sănătoși, deși absorbția este aceeași. Prin urmare, observarea medicală atentă este indicată atunci când se tratează pacienții de vârstă înaintată cu clortalidonă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea reproductivă

Studiile de teratogenitate la șoarece, șobolan, hamster și iepure nu au evidențiat niciun potențial teratogen.

#### Potențial tumorigen și mutagen

Clortalidona induce aberații cromozomiale *in vitro* în celulele mamiferelor. Experimentele *in vivo* la șoareci nu au evidențiat astfel de dovezi pentru măduva osoasă și hepatocite. Importanța rezultatelor pozitive *in vitro* nu este clarificată în mod adecvat. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung cu clortalidonă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Pentru comprimatele de 12,5 mg:*

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Povidonă (K-30)  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

*Pentru comprimatele de 25 mg:*

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Povidonă (K-30)  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Stearat de magneziu

*Pentru comprimatele de 50 mg:*

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Povidonă (K-30)  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Oxid galben de fier (E172)  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PVdC/Al.

Uldiulan este disponibil în blistere cu 10, 20, 30, 50, 60 și 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1,  
8502 Lannach,  
Austria

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14871/2023/01-06  
14872/2023/01-06  
14873/2023/01-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2023

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.