

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****METORENE®****Clortalidona****Comprimidos****Vía oral****FÓRMULA:**

**Metorene 12,5:** Cada comprimido contiene: Clortalidona 12,5 mg.

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Glicolato sódico de almidón de papa, Estearato de magnesio.

**Metorene 25:** Cada comprimido contiene: Clortalidona 25 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Glicolato sódico de almidón de papa, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Estearato de magnesio.

**1. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINÁMICAS****Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos. Diuréticos de techo bajo, excluyendo las Tiazidas. **Sulfonamidas, monoterapia**

Código ATC: C03BA04

Clortalidona, principio activo de **Metorene** es un diurético relacionado con benzotiadiazina (tiazida) con una acción de larga duración.

**Mecanismo de acción**

Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo renal distal (parte convolutada **proximal**), inhiben la reabsorción de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  (antagonizando el cotransportador  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ) y promueven la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  (por un mecanismo desconocido). La **eliminación** mejorada de  $\text{Na}^+$  y agua en el túbulo colector cortical y/o la velocidad de flujo aumentada conduce a una mayor secreción y excreción de  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ .

En personas con función renal normal, se induce diuresis después de la administración de 12,5 mg de clortalidona. El aumento resultante en la excreción urinaria de sodio y cloruro y el aumento menos prominente en el potasio urinario dependen de la dosis y ocurren tanto en pacientes normales como en pacientes edematosos. El efecto diurético se establece después de 2 a 3 horas, alcanza su máximo después de 4 a 24 horas y puede persistir durante 2 a 3 días.

**Efectos farmacodinámicos**

La diuresis inducida por tiazida inicialmente conduce a una disminución en el volumen plasmático, el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona posiblemente se active.

En individuos hipertensos, la clortalidona reduce suavemente la presión arterial. En la administración continua, el efecto hipotensor se mantiene, probablemente debido a la disminución de la resistencia periférica, el gasto cardíaco vuelve a los valores previos al tratamiento, el volumen plasmático permanece algo reducido y la actividad de la renina plasmática puede ser elevada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg**

En la administración crónica, el efecto antihipertensivo de la clortalidona depende de la dosis entre 12,5 y 50 mg/día. Aumentar la dosis por encima de 50 mg aumenta las complicaciones metabólicas y rara vez tiene un beneficio terapéutico.

***Eficacia clínica y seguridad***

Al igual que con otros diuréticos, cuando se administra clortalidona como monoterapia, se logra el control de la presión arterial en aproximadamente la mitad de los pacientes con hipertensión leve a moderada. En general, los pacientes **de edad avanzada** y **de raza negra** responden bien a los diuréticos administrados como terapia primaria. Los ensayos clínicos aleatorizados en **pacientes de edad avanzada** han demostrado que el tratamiento de la hipertensión o la hipertensión sistólica predominante en personas mayores con dosis bajas de diuréticos tiazídicos, incluida la clortalidona, reduce el accidente cerebrovascular (ictus), el corazón coronario y la morbilidad y mortalidad cardiovascular total.

El tratamiento combinado con otros antihipertensivos potencia los efectos reductores de la presión arterial. En la gran proporción de pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia, se puede lograr una disminución adicional de la presión arterial.

**2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*****Absorción***

La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg de clortalidona es aproximadamente del 64%, alcanzándose concentraciones máximas en sangre después de 8 a 12 horas. Para dosis de 25 y 50 mg, los valores de  $C_{máx}$  promedian 1,5 µg/mL (4,4 µmol/L) y 3,2 µg/mL (9,4 µmol/L) respectivamente. Para dosis de hasta 100 mg, hay un aumento proporcional en el AUC. En dosis diarias repetidas de 50 mg, se alcanzan concentraciones medias en estado estacionario de 7,2 µg/mL (21,2 µmol/L), medidas al final del intervalo de dosificación de 24 horas, después de 1 a 2 semanas.

***Distribución***

En sangre, solo una pequeña fracción de clortalidona es libre, debido a la acumulación extensa en eritrocitos y la unión a proteínas plasmáticas. Debido al gran grado de unión de alta afinidad a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos, solo alrededor del 1,4% de la cantidad total de clortalidona en sangre completa se encontró en el plasma en estado estable durante el tratamiento con dosis de 50 mg. In vitro, la unión a proteínas plasmáticas de la clortalidona es aproximadamente del 76% y la principal proteína de unión es la albúmina.

La clortalidona cruza la barrera placentaria y pasa a la leche materna. En las madres tratadas con 50 mg de clortalidona diariamente antes y después del parto, los niveles de clortalidona en la sangre total del feto son aproximadamente el 15% de los encontrados en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y en la leche materna son aproximadamente del 4% del nivel sanguíneo materno correspondiente.

***Biotransformación***

El metabolismo y la excreción hepática en la bilis constituyen una vía de eliminación menor. Dentro de las 120 horas, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta en la orina y las heces, principalmente en forma inalterada.

***Eliminación***

La clortalidona se elimina de la sangre y el plasma enteros con una vida media de eliminación de 50 horas. La semivida de eliminación no se altera después de la administración crónica. La mayor parte de una dosis absorbida de clortalidona se excreta por los riñones, con un aclaramiento renal promedio de 60 mL/min.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg*****Insuficiencia renal***

La insuficiencia renal no altera la farmacocinética de la clortalidona, la limitación de la frecuencia factor en la eliminación del fármaco de la sangre o el plasma siendo muy probablemente la afinidad del fármaco por la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

***Pacientes de edad avanzada***

En pacientes de edad avanzada, la eliminación de clortalidona es más lenta que en adultos jóvenes sanos, aunque la absorción es la misma. Por lo tanto, se recomienda una estrecha observación médica cuando se trata a pacientes de edad avanzada con clortalidona.

**3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA****A) Indicaciones terapéuticas**

**- Tratamiento de la hipertensión arterial, sistólica esencial o nefrogénica o aislada, como terapia primaria o en combinación con otros agentes antihipertensivos.**

**- Edema de origen específico:**

**\* Ascitis por cirrosis hepática en pacientes estables bajo control estricto.**

**\* Edema por síndrome nefrótico.**

**B) Posología y modo de administración****Posología**

Como con todos los diuréticos, la dosis de clortalidona debe comenzarse con la dosis efectiva más baja. Esta dosis debe titularse de acuerdo con la respuesta individual del paciente para obtener el máximo beneficio terapéutico, minimizando los efectos secundarios.

Se recomienda una sola dosis, ya sea diariamente o cada dos días, para tomarla por la mañana con comida.

***Adultos:***

**Hipertensión:** El rango de dosis clínicamente útil es 12,5-50 mg/día. Las dosis iniciales recomendadas son de 12,5 mg/día o 25 mg/día, siendo esta última suficiente para producir el efecto hipotensor máximo en la mayoría de los pacientes. Para una dosis dada, el efecto completo se logra después de 3-4 semanas. Si la disminución de la presión arterial resulta inadecuada con 25 o 50 mg/día, se recomienda el tratamiento combinado con antihipertensivos, como betabloqueantes, reserpina e inhibidores de la ECA.

**Edema de origen específico:** La dosis efectiva más baja debe identificarse por valoración y administrarse solo durante períodos limitados. Se recomienda que las dosis no excedan de 50 mg/día.

***Población pediátrica***

**Dado que la experiencia terapéutica es insuficiente, Metorene no se debe administrar a niños menores de 12 años de edad.**

***Pacientes de edad avanzada***

La dosis efectiva más baja de **Metorene** se recomienda para pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, la eliminación de clortalidona es más lenta que en adultos jóvenes sanos, aunque la absorción es la misma. Por lo tanto, se recomienda una estrecha observación médica cuando se trata a pacientes de edad avanzada con clortalidona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg***Insuficiencia renal*

La dosis efectiva más baja de **Metorene** también se recomienda para pacientes con insuficiencia renal. La clortalidona y los diuréticos tiazídicos pierden su efecto diurético cuando el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min.

**4. CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a clortalidona y otros derivados de sulfonamida o a cualquiera de los excipientes.
- Hipokalemia refractaria o situaciones que implican una mayor pérdida de potasio, hiponatremia e hipercalcemia.
- Anuria, insuficiencia hepática o renal severa (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).
- Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico).
- Hipertensión durante el embarazo.
- Enfermedad de Addison sin tratamiento y terapia de litio de manera concomitante.

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Metorene** debe usarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva ya que cambios menores en el balance de líquidos y electrolitos debido a diuréticos tiazídicos pueden precipitar el coma hepático, especialmente en pacientes con cirrosis hepática.

**Para pacientes con coronariopatía severa o arteriosclerosis cerebral se recomienda una pauta de dosificación cautelosa, igual que con el resto de fármacos antihipertensivos.**

**Deberá evaluarse la relación beneficio riesgo en las siguientes situaciones clínicas: diabetes mellitus (se puede alterar las necesidades de medicación hipoglucémicas), antecedentes de gota, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, antecedentes de lupus eritematoso sistémico (existe la posibilidad de exacerbación aguda o activación de lupus eritematoso sistémico con los diuréticos tiazídicos estructuralmente relacionados con clortalidona), pancreatitis, sensibilidad a los diuréticos tiazídicos o a otros medicamentos derivados de las sulfamidas (existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con historial de alergias o asma bronquial), simpatectomía (se pueden potenciar los efectos antihipertensivos) y lactantes con ictericia debido al riesgo de hiperbilirrubinemia.**

**Insuficiencia Renal**

**En pacientes con alteración renal, las tiazidas pueden ocasionar azotemia, y además su administración repetida puede resultar acumulativa.**

*Electrolitos:*

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con alteraciones electrolíticas como hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. La hipocalemia puede aumentar la excitabilidad del corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de ~~los digitalícos~~ ~~la digital~~.

Como todos los diuréticos tiazídicos, la diuresis de potasio inducida por clortalidona depende de la dosis y su grado varía de individuo a individuo. De 25 a 50 mg/día, la reducción de las concentraciones séricas de potasio es, en promedio, de 0,5 mmol/l. En la terapia crónica, las concentraciones séricas de potasio deben controlarse al inicio de la terapia y luego después de 3-4 semanas. Después de este período, y si el balance de potasio no se ve alterado por factores adicionales (p. Ej., Vómitos, diarrea, cambios en la función renal, etc.), las determinaciones de este parámetro deben realizarse a intervalos de 4 a 6 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg**

Si es necesario, **Metorene** se puede combinar con suplementos orales de potasio o con un diurético ahorrador de potasio (p. Ej., **Espironolactona** o Triamtereno). En el caso del tratamiento combinado, se debe controlar el potasio sérico. Si la hipocalcemia se acompaña de signos clínicos (p. Ej., Debilidad muscular, paresia y alteración del ECG), **Metorene** debe suspenderse.

El tratamiento combinado que consiste en **Metorene** y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio debe evitarse en pacientes tratados con inhibidores de la ECA o inhibidores de la angiotensina II.

El control de los electrolitos séricos está particularmente indicado en **pacientes de edad avanzada** ~~ancianos~~, en pacientes con ascitis por cirrosis hepática y en pacientes con edema por síndrome nefrótico. En esta última situación, **Metorene** solo debe usarse bajo estrecha vigilancia en pacientes normocaliémicos sin signos de depleción de volumen.

**Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos hipotensores y electrolíticos, con pérdida de potasio y el consecuente riesgo de toxicidad digitálica. Asimismo, en pacientes geriátricos, el potente y duradero efecto diurético de clortalidona puede provocar un estado de incontinencia urinaria manifiesta.**

*Efectos metabólicos:*

La clortalidona puede elevar el nivel sérico de ácido úrico, pero los ataques de gota son poco frecuentes durante el tratamiento crónico.

Aunque la tolerancia a la glucosa puede verse afectada negativamente, la diabetes mellitus rara vez se produce durante el tratamiento.

Se informaron de aumentos pequeños y parcialmente reversibles en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. La relevancia clínica de estos hallazgos es un tema de debate.

*Otros efectos:*

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se ve potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Se recomienda que el diurético se reduzca en dosis o se retire durante 2 a 3 días y/o que la terapia se inicie con una dosis inicial baja del inhibidor de la ECA o del bloqueador del receptor de la angiotensina II. Los pacientes deben controlarse durante varias horas después de la primera dosis.

**Durante el tratamiento con clortalidona no se recomienda una exposición prolongada al sol, ya que existe riesgo de aparición de manifestaciones de fotosensibilidad.**

**Interferencias con pruebas analíticas****Con los resultados de pruebas de diagnóstico:**

**- Bentiromida: la administración simultánea de diuréticos tiazídicos durante el período de la prueba de bentiromida invalidará los resultados de esta ya que los diuréticos tiazídicos también se metabolizan a arilaminas y aumentarán por tanto el porcentaje de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperado.**

**- Prueba de excreción de fenolsuftaleína (FSF)**

**- Pruebas de fentolamina y tiramina.**

**Con los valores fisiológicos/analíticos:**

**- Bilirrubina**

**- Calcio**

**- Colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos**

**- Creatinina (las concentraciones séricas pueden aumentar)**

**- Glucosa en sangre y en orina**

**- Magnesio, potasio y sodio**

**- Yodo ligado a proteínas (las concentraciones séricas pueden disminuir)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg**

- Ácido úrico

- Concentraciones de calcio en orina (pueden disminuir)

**Uso en deportistas:**

**Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene clortalidona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.**

**6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

La administración de clortalidona puede afectar la acción de los siguientes medicamentos:

*Sales de litio:* los diuréticos pueden reducir la excreción de litio, lo que aumenta los niveles séricos de litio. Dado que los diuréticos aumentan los niveles séricos de litio, en los pacientes que reciben, simultáneamente, terapia con litio y clortalidona, se deben controlar los niveles séricos de litio. En los casos en que el litio induce poliuria, los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico.

*Derivados de Curare (bloqueadores neuromusculares):* la hipopotasemia inducida por diuréticos potencia la acción neuromuscular bloqueante de los derivados de curare.

*Medicamentos antihipertensivos:* los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos (por ejemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA).

*Agentes antidiabéticos:* puede ser necesario ajustar la dosificación de insulina y agentes antidiabéticos orales debido al riesgo de una reducción en el efecto hipoglucemiante causado por la posible reducción de la liberación de insulina por el páncreas debido al efecto hipopotasémico.

*Digitálicos:* la hipocalemia inducida por tiazida o la hipomagnesemia pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

*Alopurinol:* la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

*Amantadina:* la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

*Diazóxido:* la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

*Agentes citotóxicos (p. Ej., Ciclofosfamida, metotrexato):* la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

*Sales de calcio y vitamina D:* la administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio debido a la inhibición de la excreción urinaria.

La acción de la clortalidona puede verse afectada por la administración de los siguientes medicamentos:

*-Corticosteroides, ACTH, agonistas  $\beta_2$ , anfotericina y carbenoxolona:* el efecto hipocalémico de los diuréticos puede verse potenciado, **con riesgo de alteraciones cardíacas y/o musculares.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg

-*Fármacos antiinflamatorios no esteroideos*: la administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) puede reducir la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos; ha habido informes aislados de un deterioro de la función renal en pacientes predispuestos.

-*Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno)*: la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídico puede aumentar con agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago.

-*Resinas de intercambio aniónico (p. Ej., Colestiramina)*: la absorción de los diuréticos tiazídicos está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina. Se puede esperar una disminución en el efecto farmacológico.

*Ciclosporina*: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

## 7. EMBARAZO, FERTILIDAD Y LACTANCIA

### *Embarazo*

Clortalidona está contraindicado en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo.

**Metorene**, como otros diuréticos, puede causar hipoperfusión placentaria. Las tiazidas y los diuréticos relacionados ingresan a la circulación fetal y pueden causar alteraciones electrolíticas. Se ha informado trombocitopenia neonatal con tiazidas y diuréticos relacionados.

### *Lactancia*

Clortalidona pasa a la leche materna. Por razones de seguridad, la clortalidona debe evitarse en madres lactantes.

### *Fertilidad*

~~No hay datos disponibles sobre el efecto de la clortalidona sobre la fertilidad humana.~~

**No se recomienda utilizar clortalidona en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clortalidona**

## 8. EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA PESADA

**Metorene** puede alterar las reacciones del paciente, por ejemplo, en la conducción o el uso de máquinas, especialmente al inicio del tratamiento.

## 9. REACCIONES ADVERSAS

Estimación de frecuencia: **Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: principalmente a dosis más altas, hipocalcemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en la sangre.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg**

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglucemia, pérdida del apetito

Raras: hipercalcemia, glucosuria, diabetes mellitus con control inadecuado y gota.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

***Trastornos del sistema nervioso***

Frecuentes: mareos.

Raras: parestesia, dolor de cabeza.

***Trastornos oculares***

Raras: trastornos en la visión.

**Frecuencia no conocida: Derrame coroideo, glaucoma agudo de ángulo cerrado, miopía aguda*****Trastornos cardíacos:***

Raras: arritmia cardíaca.

***Trastornos vasculares***

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede verse agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes

Raras: vasculitis

***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Muy raras: edema pulmonar no cardiogénico

***Trastornos gastrointestinales***

Frecuentes: náuseas y vómitos leves, dolor gástrico, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

***Trastornos hepatobiliares***

Raras: colestasis intrahepática o ictericia.

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupciones.

Raras: reacción de fotosensibilidad.

***Trastornos renales y urinarios***

Muy raros: Nefritis intersticial.

***Trastornos del aparato reproductor y de la mama***

Frecuentes: disfunción eréctil

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**10. SOBREDOSIS*****Signos y síntomas***

En el envenenamiento debido a una sobredosis pueden aparecer los siguientes signos y síntomas: mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares.

***Tratamiento***

Se debe realizar lavado gástrico, emesis o carbón activado si el paciente está consciente. Puede estar indicado el reemplazo intravenoso de líquidos y electrolitos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
METORENE 25 COMPRIMIDOS 25 mg****11. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA*****Toxicidad reproductiva***

Los estudios de teratogenicidad en ratones, ratas, hámsteres y conejos no revelaron ningún potencial teratogénico en múltiplos de dosis clínicas (hasta 500 veces la dosis clínica). Se observó un aumento en el número de resorciones en un estudio en ratas con dosis de 50 veces la dosis clínica; sin embargo, esto no se observó en otros tres estudios en ratones a la misma dosis. Se informó toxicidad embrionaria y fetal incrementada en presencia de toxicidad materna en un estudio con ratas a partir de una dosis correspondiente a 19 veces la dosis clínica; sin embargo, en otros estudios en ratas, incluso a dosis más altas, estos resultados no se informaron.

***Mutagenicidad***

Las pruebas de inducción de mutaciones genéticas en bacterias o cultivos de células de mamíferos muestran resultados negativos. Dosis citotóxicas elevadas indujeron aberraciones cromosómicas en cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO). Sin embargo, las pruebas para la determinación de la capacidad de inducción de reparación del ADN en hepatocitos de rata o micronúcleos en médula ósea de ratón o hígado de rata no revelaron ninguna evidencia de inducción de lesiones cromosómicas. Por lo tanto, los resultados obtenidos en el ensayo de células CHO se consideraron debidos a la citotoxicidad y no a la genotoxicidad. Se concluye que la clortalidona no presenta riesgo de mutagenicidad en humanos.

***Carcinogenicidad***

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con clortalidona.

**12. PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**Referencias bibliográficas**

-Folleto paciente aprobado por Infarmed para Clortalidona Farmoz.

-Ficha técnica AEMPS de Clortalidona 50 mg comprimidos EFG.

[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83330/FT\\_83330.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83330/FT_83330.html)