

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drine Comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Principio activo: Hidroclorotiazida (D.O.E.) 50,0 mg.

Excipientes: Lactosa (105,2 mg), almidón de maíz y otros excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos ranurados biconvexos de color blanco.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial: como monofármaco o asociado a otros antihipertensores (betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio, IECA, reserpina).
- Edemas: debidos a insuficiencia cardíaca, renal y hepática leve o moderada; edemas premenstruales e idiopáticos.
- Diabetes insípida renal: cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.
- Hipercalciuria idiopática: como tratamiento preventivo de concreciones calcáreas urinarias.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la hipertensión arterial

Adultos: Inicialmente, se recomienda una dosis de 12,5 a 25 mg una vez al día, dosis que pueden aumentarse hasta 50 mg/día, en una o dos tomas. Los expertos recomiendan que si las dosis de 25 - 50 mg/día no controlan la hipertensión, no se deben aumentar las dosis de hidroclorotiazida, ya que no producen una mayor reducción de la presión arterial, pero en cambio aumentan la pérdida de potasio, sino añadir un segundo antihipertensivo. Cuando se utilice asociado a otros antihipertensivos, al inicio de la terapia debe disminuirse la dosis del agente hipotensor para evitar una hipotensión severa. Para ajustar la dosis, se debe administrar cada producto por separado hasta alcanzar la dosificación adecuada.

Ancianos: usar las dosis de adultos, aunque las personas de la tercera edad pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de la hidroclorotiazida que las personas de edad media.

Niños: de 1 a 2 mg/kg de peso corporal o de 30 a 60 mg/m² de superficie corporal 1 vez al día, como dosis única o en 2 tomas diarias, ajustando la dosificación de acuerdo a la respuesta, pueden recibir hasta 3 mg/kg/día. Lactantes menores de 6 meses de edad pueden recibir hasta 3 mg/kg de peso corporal al día.

Tratamiento del edema:

Adultos: de 25 a 100 mg/día administrados en una o dos tomas. Muchos pacientes responden adecuadamente a un tratamiento intermitente (dosis en días alternos y tratados de 3 a 5 días/semana).

En el tratamiento de la hinchazón y aumento de peso asociado al síndrome premenstrual se debe limitar a aquellas pacientes que muestren un aumento de peso > 1,4 kg.

Ancianos: usar las dosis de adultos, aunque las personas de la tercera edad pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroclorotiazida que las personas de edad media.

Niños: la dosis recomendada es de 2 mg/kg/día administrados en dos veces. Pueden administrarse hasta 3 mg/kg/día. Lactantes menores de 6 meses de edad pueden recibir hasta 3 mg/kg de peso corporal al día.

Tratamiento de la diabetes insípida:

Adultos: se han utilizados dosis de 50 a 100 mg/día.

Ancianos: usar las dosis de adultos, aunque pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroclorotiazida y pueden necesitar dosis menores.

Niños: Dado que la experiencia en niños es escasa, la posología se determinará individualmente y en régimen hospitalario.

Tratamiento de hipercalciuria:

Adultos: se han utilizado dosis de 50 mg/día.

Ancianos: usar las dosis de adultos, aunque pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroclorotiazida y pueden necesitar dosis menores.

Pacientes con disfunción renal:

Aclaramiento de creatina > 30 ml/min: no se necesita reajuste de la dosis.

Aclaramiento de creatina < 30 ml/min: la hidroclorotiazida no es efectiva en estos pacientes.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral. Los comprimidos pueden tomarse enteros, partidos o triturados, con la ayuda de un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales. Para ello colóquelo sobre una superficie dura, con la línea de fractura hacia arriba y presione a ambos lados de la ranura con los dedos índice. No utilice objetos cortantes para partir los comprimidos.

Cuando se prescriba una única dosis diaria, ésta se tomará por la mañana, junto al desayuno.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida (tiazidas en general) o a alguno de los excipientes.
- Anuria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatina < 30 ml/min), depleción electrolítica, diabetes descompensada, enfermedad de Addison.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

La hidroclorotiazida induce fluctuaciones de las concentraciones séricas de electrolitos que pueden ocasionar una pérdida del equilibrio electrolítico y un coma hepático en los pacientes susceptibles. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucémicos orales. Durante la administración de tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio en orina y pueden producir un leve aumento de la concentración de calcio en ausencia de trastornos del metabolismo del calcio conocidos. Ya que hidroclorotiazida puede aumentar los niveles de calcio en sangre, debe utilizarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia marcada sin respuesta a la retirada de tiazidas o ≥ 12 mg/dl puede ser evidencia de un proceso subyacente de hipercalcemia independiente de tiazidas. Cambios patológicos en la glándula paratiroidea de los pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia se han observado en algunos pacientes en tratamiento con tiazidas prolongada. Si se produce hipercalcemia, es necesaria una clarificación adicional del diagnóstico.

Insuficiencia renal

Utilizar con precaución en enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos producir azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Estos son ineficaces en monoterapia en enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min) pero pueden ser útiles cuando se utilizan con la debida precaución en combinación con diuréticos del asa incluso en pacientes con IFG < 30 ml/min. (Ver secciones 4.2 y 5.2).

Desequilibrio electrolítico

Los diuréticos tiazídicos pueden producir un nuevo inicio de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia pre-existente.

Los diuréticos tiazídicos se deben administrar con precaución en pacientes en condiciones que implican un aumento de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal e insuficiencia prerenal (cardiogénica) de la función renal. Se recomienda corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia coexistente antes de comenzar con las tiazidas. Las concentraciones en sangre de potasio y magnesio se deben controlar periódicamente. En todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos se debe controlar el desequilibrio electrolítico, particularmente el de potasio.

Como con todos los diuréticos tiazídicos, la kaliuresis inducida por hidroclorotiazida es dosis dependiente. Para el tratamiento crónico, las concentraciones de potasio en sangre se deben comprobar inicialmente y luego tras 3 a 4 semanas. Por tanto, si el equilibrio de potasio no está alterado por factores adicionales (por ejemplo vómitos, diarrea, cambio en la función renal, etc.), las pruebas se deben realizar periódicamente.

Se debe valorar la co-administración de una sal potásica oral (por ejemplo KCl) puede considerarse en pacientes que reciben digoxina (ver sección 4.5), en pacientes que muestran síntomas de enfermedad coronaria cardíaca, excepto si están recibiendo algún inhibidor ECA, en pacientes con altas dosis de un agonista β -adrenérgico, y en todos los casos en los que las concentraciones de potasio plasmático son $< 3,0$ mmol/L. Si las preparaciones orales de potasio no se toleran, hidroclorotiazida se puede combinar con un diurético ahorrador de potasio.

En todos los casos de tratamiento combinado, el mantenimiento o normalización del balance de potasio se debe controlar estrechamente. Si la hipopotasemia se ve acompañada por signos clínicos (por ejemplo debilidad muscular, parestia o alteración del ECG), se debe interrumpir el tratamiento con hidroclorotiazida. El tratamiento combinado consistente en hidroclorotiazida y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio debe evitarse en pacientes que estén recibiendo inhibidores ECA, ARBs o DRIs.

Los diuréticos tiazídicos pueden producir una nueva aparición de hiponatremia o exacerbar la hiponatremia pre-existente. En pacientes con depleción grave de sodio y/o pacientes con depleción de volumen, tales como aquellos que reciben altas dosis de diuréticos, se puede producir hipotensión sintomática en casos raros tras el inicio del tratamiento con hidroclorotiazida. Se ha observado en casos aislados hiponatremia, acompañada por síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Los diuréticos tiazídicos solo se deben utilizar tras la corrección de cualquier depleción pre-existente del volumen o de sodio. De otra manera, el tratamiento debe empezar bajo estricta supervisión médica. Se recomienda un control regular de las concentraciones de sodio en sangre.

La monitorización de los electrolitos en sangre está indicada particularmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con ascitis debido a cirrosis hepática, y en pacientes con edema debido a síndrome nefrótico. En esta última condición, solo se debe utilizar hidroclorotiazida bajo estrecha supervisión en pacientes normocaliémicos sin síntomas de depleción de volumen o hipoalbuminemia grave.

Como otros diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar los niveles de ácido úrico en sangre debido a una disminución del aclaramiento de ácido úrico y puede producir un aumento de hiperuricemia y producir gota en pacientes susceptibles.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre normalmente entre unas horas hasta unas semanas después del comienzo del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento inicial es interrumpir el uso de hidroclorotiazida lo antes posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado se incluyen antecedentes de alergias a sulfonamidas o penicilina.

Otros

El efecto antihipertensivo de los inhibidores ECA, ARBs o DRIs está potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Debe tener precaución cuando un inhibidor ECA (ARB o DRI) se añade a hidroclorotiazida particularmente en pacientes con depleción grave de sodio o depleción de volumen.

Durante el tratamiento con tiazidas, se puede activar el lupus eritematoso.

Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en pacientes con alergias y asma.

Prueba antidopaje: hidroclorotiazida contenida en este medicamento podría dar un resultado positivo en una prueba antidopaje.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de

hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Drine y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Advertencias sobre excipientes: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean al mismo tiempo que éstos:

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina): los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia. Por este motivo, la hidroclorotiazida presenta interacciones con todos los antidiabéticos, ya sean orales o insulínicos, con la correspondiente pérdida del control de la diabetes. Por tanto, los pacientes diabéticos que inicien un tratamiento con hidroclorotiazida deberán monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre y ajustar de manera adecuada las dosis de antidiabéticos.

Baclofeno: aumento del efecto antihipertensivo. Se deberá vigilar la presión arterial y la función renal y se adaptará la posología del antihipertensivo.

Otros Antihipertensivos: el uso concomitante con la hidroclorotiazida produce un efecto aditivo, aumentando el efecto hipotensor.

IECAS: posible potenciación de toxicidad con presencia de hipopotasemia.

Resinas de colestiramina y de colestipol: la absorción de la hidroclorotiazida disminuye o se retrasa en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina o colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda administrar las tiazidas al menos 4 horas antes de la colestiramina. Lo mismo ocurre con el

colestipol, aunque en menor grado, por lo que se recomienda administrar las tiazidas al menos 2 horas antes.

Anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes: la hidroclorotiazida puede intensificar la alteración electrolítica, especialmente la hipopotasemia. El uso concomitante de hidroclorotiazida con amilorida, espironolactona o triamterene puede reducir el riesgo de una hipocalcemia, debido a sus efectos ahorradores de potasio. El uso de estos fármacos puede ser una alternativa a los suplementos de potasio que se recomiendan a los pacientes tratados con diuréticos. El riesgo de una hipocalcemia inducida por hidroclorotiazida es mayor si se administra concomitantemente con otros fármacos que también reducen los niveles plasmáticos de potasio como los corticoides (corticotropina, anfotericina B). En estos casos se recomienda monitorizar los niveles de potasio y la función cardíaca, añadiendo si fuera necesario suplementos de potasio. Igualmente, se deben normalizar los niveles de potasio en caso de administrar dofetilida, cuyo aclaramiento es reducido por la hidroclorotiazida, con el correspondiente riesgo de torsades de pointes.

Aminas presoras (por ejemplo, adrenalina): la hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina): la hidroclorotiazida puede potenciar la acción de los derivados de curare.

Litio: los diuréticos tiazídicos reducen la excreción renal de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este antidepresivo. Aunque a veces se utilizan los diuréticos para contrarrestar la poliuria que ocasiona el litio, se deben monitorizar los niveles plasmáticos del mismo y reajustar las dosis (reducir dosis de litio al 50%) cuando se combina con el diurético.

Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina): la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas producida por los fármacos antiinflamatorios no esteroídicos puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de la hidroclorotiazida. También puede aumentar el riesgo de una insuficiencia renal, al reducirse el flujo sanguíneo renal. Se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos enfermos para comprobar cualquier cambio de la efectividad del tratamiento diurético o cualquier síntoma de deterioro renal y en caso necesario hidratar al paciente

Sales de calcio: se puede producir un aumento en los niveles séricos de calcio debido a una disminución en la excreción urinaria, cuando se administran concomitantemente con diuréticos tiazídicos, lo que puede provocar una hipercalcemia.

Glucósidos cardíacos: aumenta la posibilidad de toxicidad por digitálicos (digoxina), asociada a hipopotasemia inducida por tiazídicos. Se recomienda monitorizar los electrolitos y corregir cualquier desequilibrio cuando se inicie un tratamiento con digoxina o trióxido de arsénico.

Fármacos asociados con torsades de pointes (sultoprida): debido al riesgo de hipocalcemia se debe tener precaución al administrar hidroclorotiazida con fármacos asociados con torsades de pointes, p.ej., algunos antiarrítmicos (p.e: quinidina, hidroquinidina, disopiridina, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), algunos antipsicóticos (p.e: tioridazina, clopromazina, levomepromazina, sulpirida, haloperidol) y otros medicamentos que se sabe inducen Torsades de Pointes (p.e: Ketanserina, mizolastina, vincamina, cisapride, eritromicina iv).

Carbamazepina: la utilización concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Se debe controlar el nivel de electrolitos durante esta administración concomitante. Si es posible, se debe administrar otra clase de diurético.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Tetraciclinas: la administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea inducido por tetraciclinas. Probablemente esta interacción no sea aplicable a la doxiciclina.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno): la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfpirazona y alopurinol): puede ser necesario un ajuste posológico de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Betabloqueantes y diazóxido: el uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con hidroclorotiazida y metildopa.

Amantadina: las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina por la disminución de su secreción tubular.

Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato): las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos

En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. También pueden producir hipopotasemia

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Otras interacciones: los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida pueden incrementar los efectos fotosensibilizantes de algunos fármacos como la griseofulvina, las fenotiazinas, las sulfonamidas y sulfonilureas, las tetraciclinas, los retinoides y los agentes utilizados en la terapia fotodinámica

Pruebas de laboratorio: la hidroclorotiazida puede producir interferencia analítica en el diagnóstico de la prueba de bentiromida.

Las tiazidas pueden producir una disminución de las concentraciones de PBI (yodo unido a proteínas) sin que se observen signos de trastorno tiroideo.

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea.

Medio de contraste de yodo: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictus, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe ser usada en el edema gestacional, hipertensión gestacional o en la preeclampsia, debido al riesgo que el volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria disminuyan, sin ningún efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Lactancia

La hidroclorotiazida se excreta por la leche y puede inhibir la lactancia. Está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidroclorotiazida puede causar mareos, cefalea y vértigos, por lo que la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada, principalmente al inicio del tratamiento, o cuando se modifica la posología y también en combinación con la ingesta de alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual. Si se experimenta vértigos, cefalea o mareos, se deben evitar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos de este medicamento son poco frecuentes (<10%) y generalmente están relacionados con la dosis, pudiendo minimizarlos estableciéndose la dosis mínima eficaz, particularmente en la hipertensión arterial.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia a veces con púrpura.

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: principalmente a dosis mayores, hipopotasemia, aumento de los lípidos en sangre.
Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia.
Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, empeoramiento del estado diabético metabólico.
Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: cefalea, mareo, trastornos del sueño, depresión, parestesia.

Trastornos oculares

Raras: insuficiencia visual especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción.

Raras: reacción de fotosensibilidad.

Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones del tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo.

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: disminución del apetito, náuseas leves y vómitos.

Raras: malestar abdominal, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Raras: colestasis o ictericia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede agravarse por alcohol, anestésicos o sedantes.

Trastornos cardiacos

Raras: arritmias.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

Experiencias de reacciones adversas tras la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras las experiencias post-comercialización. Debido a que estas reacciones han sido comunicadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la fiabilidad de su frecuencia.

Frecuencia desconocida: fallo renal agudo, trastorno renal, anemia aplásica, eritema multiforme, pirexia, espasmos musculares, astenia, glaucoma de ángulo cerrado.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

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. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas y signos más comunes de la sobredosificación son los debidos a la pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y a la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si el paciente ha recibido digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Una sobredosis también puede producir hipotensión severa, inconsciencia (incluyendo coma), náuseas, somnolencia, sed, dolores musculares, parestia, arritmias cardíacas, bradicardia y fallo renal.

Si la ingesta es reciente, se deben tomar medidas para prevenir la absorción (por ejemplo, lavado gástrico, administración de agentes absorbentes y sulfato sódico durante los 30 minutos después de la ingesta) y agilizar la eliminación (no se deben usar catárticos, ya que tienden a promover la pérdida de líquido y electrolitos).

Tratamiento: se recomienda evacuación inmediata del estómago, seguida de tratamientos de soporte; tratamiento sintomático y monitoreo de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal. En caso de hipocalemia, es necesario realizar un aporte de potasio.

No se sabe hasta qué grado se elimina la hidroclorotiazida por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos.

Código ATC: C03AA03: Hidroclorotiazida.

Mecanismo de acción

La hidroclorotiazida aumenta la cantidad de orina (diurético), ayudando a regular la presión sanguínea (antihipertensivo).

Hidroclorotiazida es una tiazida diurética que actúa principalmente en el túbulo contorneado distal renal inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro.

Se desconoce el mecanismo antihipertensivo de la hidroclorotiazida. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas puede estar relacionado con la excreción y la redistribución del sodio del organismo. Usualmente, no afecta la presión arterial cuando ésta es normal. La presión sanguínea podría ser, en principio, reducida debido a una reducción del volumen plasmático y de los fluidos extracelulares, lo que a su vez, ocasionaría una reducción del gasto cardíaco. Cuando el gasto cardíaco retorna a la normalidad, y los volúmenes de plasma y fluidos extracelulares son ligeramente menores, las resistencias periféricas se encuentran reducidas y en consecuencia, la presión arterial también.

Efectos farmacodinámicos

Hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio, cloruro y agua en la orina y, en menor grado, la excreción de potasio, magnesio y bicarbonato, aumentando así la diuresis y ejerciendo un efecto antihipertensivo. Puede disminuir la eliminación de calcio y de ácido úrico.

La hipopotasemia e hipocloremia inducidas por las tiazidas pueden ocasionar una ligera alcalosis metabólica, aunque la eficacia diurética no es afectada por el equilibrio ácido-base del paciente.

El tiempo hasta que se produce la aparición de la actividad diurética es de aproximadamente 2 horas. La actividad diurética alcanza un máximo a las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas. Por encima de una determinada dosis, los diuréticos tiazídicos alcanzan una meseta en cuanto a efecto terapéutico, mientras que las reacciones adversas se multiplican.

El tiempo hasta que se produce la aparición de la actividad hipotensora es de aproximadamente 3-4 días.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La hidroclorotiazida se absorbe en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad oral relativamente rápida, varía según los sujetos entre del 65 al 80%.

Tras una administración oral de hidroclorotiazida a dosis de 12,5-100 mg, la concentración máxima plasmática de 70-490 ng/ml se observó a entre 1-5 horas.

El comienzo de la acción diurética se observa a las dos horas, siendo los efectos máximos a las 4 horas, manteniéndose después 6-8 horas más.

El alimento retrasa la velocidad y disminuye el grado de absorción de cápsulas de hidroclorotiazida sobre un 10 y un 20%, respectivamente.

La absorción de la hidroclorotiazida se ve reducida en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Distribución

La hidroclorotiazida se distribuye a los espacios extracelulares.

La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 40-68%. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel en plasma.

La hidroclorotiazida presenta una farmacocinética lineal. El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/Kg.

Eliminación

La hidroclorotiazida no es metabolizada, sino eliminada rápidamente por los riñones.

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida representa un 90% del aclaramiento total.

La hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y un 95% es excretada de forma inalterada por la orina.

Por lo menos 61% de una dosis oral es eliminada inalterada por la orina en 24 horas.

La semivida plasmática de la hidroclorotiazida es muy variable de un sujeto a otro, y está comprendida entre las 5 y 25 horas.

Se ha observado que la semivida plasmática media en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas.

La semivida de eliminación es de 2,5 horas en pacientes con la función renal normal, pero puede aumentar hasta 12-20 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (Aclaramiento de creatinina <10 ml/min) y cardiaca.

No se ha determinado el efecto de la hemodiálisis en la eliminación de la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica y es excretada con la leche.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios realizados con hidroclorotiazida en animales durante la organogénesis no han mostrado ningún efecto teratogénico. Los datos no-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Carcinogénesis, mutagénesis, efecto sobre la fertilidad: Los estudios de dos años de duración en ratones y ratas, no revelaron ningún indicio de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (a dosis de hasta 600 mg/kg/día aproximadamente) ni en ratas machos y hembras (a dosis de hasta 100 mg/kg/día aproximadamente), pero sí hubo signos dudosos de carcinogenicidad hepática en ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en la prueba de mutagenicidad de Ames con cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538, en la prueba de aberraciones cromosómicas en ovario de hámster chino, ni en las pruebas *in vivo* con cromosomas de las células germinales de ratón, con cromosomas de células de médula ósea de hámster chino y con el gen letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*.

Los resultados fueron positivos sólo en las pruebas *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en células de ovario de hámster chino (clastogenicidad) y de células de linfoma de ratón (mutagenicidad), con concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1,300 µg/ml, y en la prueba de ausencia de disyunción en *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.

La hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad de ratones y ratas de uno y otro sexo en estudios en los que estos animales recibieron con la dieta-dosis de hasta 100 mg/kg y 4 mg/kg, respectivamente, antes de la concepción y durante toda la gestación.

Estudios teratológicos: Los estudios de reproducción realizados en conejos, ratones y ratas a dosificaciones de hasta 100 mg/kg/día (50 veces más que la máxima empleada en humanos) no revelaron ningún indicio de anomalías externas de los fetos, causadas por la hidroclorotiazida.

En un estudio en ratas que tuvieron dos camadas sucesivas, la administración de 4 a 5,6 mg/kg/día de hidroclorotiazida (aproximadamente dos a tres veces más que la dosificación máxima recomendada en humanos) no alteró la fertilidad ni provocó anomalías en las crías.

En un estudio en ratas a dosis de hidroclorotiazida de hasta 250 mg/kg/día (62,5 veces superior a la máxima dosis humana recomendada) no causó efectos adversos en el feto. Estudios en ratas y conejos con dosis de hasta 100 mg/kg/día (50 veces la máxima dosis humana recomendada) no revelaron evidencia de anormalidades externas del feto.

La DL₅₀ oral de hidroclorotiazida es superior a 10,0 mg/kg en rata y ratón.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y metilhidroxietilcelulosa.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 20 comprimidos acondicionados en blister de aluminio/PVDC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 31.811

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de autorización: mayo de 1959.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021