

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida Kern Pharma 25 mg comprimidos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida.

**Excipientes con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 16,25 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, blancos y ranurados en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial: como monofármaco o asociado a otros antihipertensivos (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.

*Población de edad avanzada:* 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.

*Población pediátrica:* de 1 a 2 mg/kg de peso corporal o de 30 a 60 mg/m<sup>2</sup> 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.

*Población de edad avanzada:* 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.

*Población pediátrica:* 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 utilizado dosis de 50 a 100 mg/día.

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

*Población pediátrica:* 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.

*Población de edad avanzada:* 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.

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. La hidroclorotiazida se debe administrar con precaución a los pacientes con gota o hiperuricemia, dado que el fármaco reduce el aclaramiento de ácido úrico. Se han comunicado casos de ataques de gota al iniciarse un tratamiento de hidroclorotiazida. Se adaptará la posología en función de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

*Insuficiencia renal:* la hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal, debido a que la hipovolemia producida por el fármaco puede desencadenar una azotemia. Si se observase un aumento de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. Cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 30$  ml/min, los diuréticos tiazídicos son inefectivos (una excepción es la metolazona).

*Desequilibrio electrolítico:* como en cualquier paciente que está recibiendo un tratamiento diurético, debe hacerse una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Los signos de advertencia de un desequilibrio de fluidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos. Los pacientes con serios desequilibrios de los electrolitos tales como hiponatremia o hipocalcemia deben corregir tales desequilibrios antes de iniciar un tratamiento diurético con hidroclorotiazida. En caso contrario, estos fármacos pueden producir serias arritmias, hipotensiones y convulsiones. Las personas de la tercera edad, desnutridos, polimedicados, cirróticos y pacientes con insuficiencia cardíaca son más propensas a desarrollar tales reacciones.

La hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de calcio y debe ser utilizada con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia elevada puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

*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).

*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.

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

#### *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 hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

*Otras: pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con y sin antecedentes de alergia o asma bronquial.* La hidroclorotiazida puede exacerbar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Se han comunicado casos de pancreatitis en pacientes tratados con hidroclorotiazida, por lo que el fármaco se deberá administrar con precaución a pacientes con historia de pancreatitis.

Cuando se administra la hidroclorotiazida con otros diuréticos o antihipertensivos, se observan efectos aditivos, lo cual es aprovechado para aumentar su efectividad. Sin embargo, también pueden producirse hipotensiones ortostáticas, por lo que es necesario ajustar las dosis adecuadamente a las necesidades de cada paciente.

Las personas mayores de 65 años pueden presentar una mayor sensibilidad a los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida.

*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.

#### **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.ej: quinidina, hidroquinidina, disopiridina, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), algunos antipsicóticos (p.ej: tioridazina, clopromazina, levomepromazina, sulpirida, haloperidol) y otros medicamentos que se sabe inducen torsades de pointes (p.ej: 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* (p. ej., probenecid, sulfinpirazona 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 sulfinpirazona. 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.

## **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 ( $\geq 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencias</b>
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia/agranulocitosis, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, depresión de la médula ósea	Muy raras
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, glucosuria, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia asintomática, hipocalemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Agitación, depresión, trastornos del sueño	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa transitoria, xantopsia Derrame coroideo	Raras Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Angiitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos reparatorios incluida neumonitis, edema pulmonar	Raras
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, epigastralgia, dolor y calambres abdominales	Raras
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestática intrahepática	Raras
Trastornos del tejido de la	Reacciones de fotosensibilidad, sialadenitis,	Poco

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencias
piel y subcutáneos	urticaria, erupción cutánea, reacciones cutáneas del tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, reacciones anafilácticas, necrosis epidérmica tóxica, gota	frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la función renal, nefritis intersticial, poliuria, polaquiuria	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso central	Pérdida de apetito, parestesia, mareos, vértigo, cefalea, debilidad, inquietud	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Raras
Trastornos cardíacos	Hipotensión postural, arritmias cardíacas, miocarditis alérgica, vasculitis	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Raras
Trastornos generales	Fiebre	Raras
Trastornos sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	Frecuencia no conocida

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

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: [www.notificaRAM.es](http://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, paresia, 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 hipocalcemia, 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.

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.

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 ( $\geq 50.000$  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 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 anomalías externas del feto.

La DL<sub>50</sub> oral de hidroclorotiazida es superior a 10,0 mg/kg en rata y ratón.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato  
Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Almidón pregelatinizado de maíz  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio (E-470b)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

60 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

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

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KERN PHARMA, S.L.  
Polígono Ind. Colón II  
Venus, 72  
08228 Terrassa (Barcelona)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Mayo 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2021