

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida Apotex 12,5 mg comprimidos
Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG
Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hidroclorotiazida Apotex 12,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 12,5 mg de hidroclorotiazida

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 50,5 mg de lactosa monohidrato.

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 101 mg de lactosa monohidrato.

Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 50 mg de hidroclorotiazida

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 202 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Hidroclorotiazida Apotex 12,5 mg comprimidos

Comprimido blanco redondo con un diámetro de 6 mm y con una línea marcada en una de las caras.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Hidroclorotiazida Apotex 25 mg comprimidos EFG

Comprimido blanco redondo con un diámetro de 8 mm y con ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Hidroclorotiazida Apotex 50 mg comprimidos

Comprimido blanco redondo con un diámetro de 10 mm y con ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial, como monoterapia o asociado a otros agentes antihipertensores

Edema de origen particular: - Edema/retención de líquidos como resultado de insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada (clase funcional II o III); - Edema como resultado del síndrome nefrótico, sólo

en pacientes con niveles de potasio normales y sin signos de depleción de volumen o hipoalbuminemia grave;

Ascitis como consecuencia de cirrosis hepática en pacientes estables bajo estricta supervisión.

Tratamiento profiláctico de cálculos recurrentes de oxalato cálcico en pacientes con hipercalciuria normocalcémica idiopática

Diabetes insípida renal cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Como con todos los diuréticos, el tratamiento debe ser instaurado con la menor dosis posible. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente. De esta forma, se logra el máximo efecto terapéutico, mientras que las reacciones adversas se mantienen en un mínimo. La dosis máxima diaria recomendada es de 50 mg administrada por la mañana con el desayuno.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Adultos

La dosis clínica útil varía entre 12,5 mg y 50 mg al día.

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.

A una dosis dada, el efecto máximo se alcanza después de 3-4 semanas.

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 (por ejemplo un betabloqueante o un inhibidor de la ECA). Es recomendable que se interrumpa la administración de diuréticos (como la hidroclorotiazida) un par de días antes de la administración de un inhibidor de la ECA para evitar una hipotensión grave.

Cuando se utilice asociado a otros antihipertensivos, al inicio de la terapia debe disminuirse la dosis del agente hipotensor para evitar una hipotensión grave. Para ajustar la dosis, se debe administrar cada producto por separado hasta alcanzar la dosificación adecuada.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (clase funcional II o III)

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 25- 50 mg al día. Dependiendo del efecto, es posible aumentar esta dosis a un máximo de 100 mg al día.

Para la terapia de mantenimiento, se administra la dosis efectiva mas baja posible.

Tratamiento del edema

Adultos

Inicio con 12,5 – 25 mg al día y se establecerá la dosis eficaz más baja posible por medio de la titulación.

La dosis no debe ser más de 50 mg al día.

Tratamiento de hipercalciuria

Adultos

La dosis diaria recomendada es de 25-50 mg.

Tratamiento de la diabetes insípida

Adultos

No se debe tomar más de 100 mg

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por lo tanto, la hidroclorotiazida no debe administrarse a niños y adolescentes.

Pacientes con disfunción renal

Para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min) se recomienda reducir la dosis un 50 %. Hidroclorotiazida esta contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (p.ej.: aclaramiento de creatinina = 30 ml/min).

Forma de administración

Administración por vía oral.

Los comprimidos deben ingerirse enteros (sin masticar) en el desayuno con una cantidad suficiente de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Hidroclorotiazida no debe tomarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras tiazidas, sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad renal grave (insuficiencia renal con oliguria o anuria, aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, la creatinina sérica superior a 1,8 mg / 100 ml),
- Glomerulonefritis aguda,
- Insuficiencia hepática grave (coma hepático y precoma hepático),
- Hipopotasemia,
- Hiponatremia
- Hipovolemia,
- Hipercalcemia,

Hiperuricemia sintomática (pacientes con gota en el historial), gota.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal o insuficiencia hepática.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Puede aparecer hipotensión sintomática en algunos pacientes. Esto se observa rara vez en pacientes con hipertensión no complicada, pero es más probable con deshidratación o desequilibrio electrolítico. Por lo tanto debe hacerse una determinación periódica de electrolíticos séricos y creatinina a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica).

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio.

Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo en cubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

Se ha observado en casos aislados hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, debilidad, desorientación progresiva y apatía).

Potasio

Como con todos los diuréticos tiazídicos, la excreción de potasio causada por hidroclorotiazida esta relacionada con la dosis. A una dosis de 12,5 mg/día, la disminución de concentraciones de potasio en el suero es de media 0,36 mmol/l después del periodo de 6 meses de tratamiento. En el caso de tratamiento mas largo, la concentración de potasio en el suero debe establecerse al inicio del tratamiento y después de 3-4 semanas. Se debe monitorizar cada 4- 6 meses si el balance de potasio no se ve afectado por otros factores (p.ej., vómitos, diarrea o cambios en la función renal).

La monitorización de los electrolitos séricos es particularmente importante en pacientes de edad avanzada, pacientes con ascitis como consecuencia de cirrosis del hígado y de los pacientes con edema como consecuencia de síndrome nefrótico.

El tratamiento concomitante con una sal de potasio por vía oral (por ejemplo, KCl) o con un diurético ahorrador de potasio puede ser considerado en pacientes que toman digitálicos, en el caso de síntomas de la enfermedad coronaria, en pacientes que reciben altas dosis de un agonista β -adrenérgico y en todos los casos en que las concentraciones plasmáticas son $<3,0$ mmol/l.

En todos los casos de tratamiento combinado, el mantenimiento o la normalización del potasio sérico debe ser monitorizado de cerca. Si la hipopotasemia se acompaña de síntomas clínicos (debilidad muscular, parestia y cambios en el ECG), la administración de hidroclorotiazida se debe detener. En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se debe evitar el tratamiento combinado de hidroclorotiazida y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio.

Efectos metabólicos

Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar el contenido de ácido úrico en suero, pero episodios nuevos de gota sólo aparecen rara vez con el uso a largo plazo.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse como medicamento de primera elección para el tratamiento a largo plazo de pacientes con diabetes mellitus manifiesta. Al igual que con todos los diuréticos tiazídicos, la tolerancia a la glucosa puede cambiar durante la terapia crónica, siendo más pequeño el efecto a dosis más bajas. Sin embargo, la diabetes mellitus se produce en raras ocasiones durante el tratamiento, sobre todo en el caso de los pacientes en los que no hay otros factores predisponentes. Raramente se produce un empeoramiento de la situación metabólica en los diabéticos.

En pacientes en tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos tiazídicos se han notificado pequeños aumentos en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol "lipoproteína de baja densidad", a veces. La relevancia clínica de estos hallazgos es una cuestión a discutir.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse como medicamento de primera elección en pacientes que están recibiendo tratamiento para la hipercolesterolemia (terapia dieta combinada).

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción de calcio. Se han visto cambios patológicos en las glándulas suprarrenales en pacientes individuales con hipercalcemia e hipofosfatemia que han recibido tiazidas durante un largo período de tiempo. Si se produce hipercalcemia, son necesarias otras pruebas de diagnóstico. Las complicaciones habituales del hiperparatiroidismo, tales como la litiasis renal, la resorción ósea y úlceras pépticas no se han observado.

Insuficiencia renal

Se recomienda una reducción de la dosis del 50% para los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml / min).

Hidroclorotiazida es ineficaz en pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 30 ml /min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg / 100 ml). Puede causar daño al paciente, ya que puede disminuir aún más la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto, hidroclorotiazida no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3).

Se recomienda monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico.

Insuficiencia hepática

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.

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).

Otras precauciones

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 hipotensión ortostática, por lo que es necesario ajustar las dosis adecuadamente a las necesidades de cada paciente.

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con y sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Durante el tratamiento con tiazidas se puede exacerbar o activar el lupus eritematoso sistémico.

Se debe interrumpir el tratamiento con hidroclorotiazida en los siguientes casos:

- Trastornos electrolíticos, resistentes a la intervención terapéutica,
- Hipotensión ortostática,
- Reacciones de hipersensibilidad,
- Desórdenes gastrointestinales graves
- Desórdenes del sistema nervioso central
- Pancreatitis,
- Trastornos de la sangre (anemia, leucopenia, trombocitopenia),
- Colecistitis aguda,
- Vasculitis,
- Agravamiento de miopía pre-existente

En pacientes con creatinina sérica superior a 1,8 mg / 100 ml y el aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, respectivamente.

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

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia, por ejemplo, diuréticos calioréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, laxantes, carbenoxolona, anfotericina B, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados

La aplicación simultánea de hidroclorotiazida y medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia por ejemplo, diuréticos calioréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, laxantes, carbenoxolona, anfotericina B, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados pueden aumentar la reducción de potasio. Se aconseja la monitorización de los niveles de potasio. Por lo tanto, no se recomiendan tales combinaciones.

Litio

La aplicación concomitante de hidroclorotiazida y litio puede disminuir la eliminación y aumentar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio. Por lo tanto, la administración concomitante de litio e hidroclorotiazida sólo se debe permitir bajo estricta supervisión médica y no debe ser recomendada. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda monitorizar el nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Usos concomitantes que requieren precaución

Otros diuréticos, medicamentos para disminuir la presión arterial, betabloqueantes, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores, alcohol

El efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida puede intensificarse mediante la aplicación simultánea con otros diuréticos, medicamentos para disminuir la presión arterial, betabloqueantes, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o la ingesta de alcohol.

Inhibidores de la ECA (p.ej., captopril, enalapril)

Cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la ECA (p.ej., captopril, enalapril) puede desarrollarse hipotensión grave de primera dosis y deterioro de la función renal. Por lo tanto, el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse 2-3 días antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la ECA para reducir el riesgo de hipotensión de primera dosis.

Salicilatos y otros AINEs (p.ej., indometacina) incluidos inhibidores selectivos de la COX-2

Salicilatos y otros AINEs (p.ej., indometacina) incluidos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden disminuir los efectos antihipertensivos y diuréticos de hidroclorotiazida. Hay casos aislados de empeoramiento de la función renal, especialmente en pacientes con función renal pobre pre-existente. Hidroclorotiazida puede intensificar los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central de los salicilatos. Durante la administración simultánea de AINEs puede producirse insuficiencia renal grave en aquellos pacientes que desarrollan hipovolemia durante el tratamiento con hidroclorotiazida.

Glucósidos cardiacos

Si se produce como efecto adverso durante el tratamiento con diuréticos hipopotasemia o hipomagnesemia, pueden producirse arritmias en pacientes tratados también con glucósidos digitálicos.

Se recomienda la monitorización de electrolitos y corregir cualquier desequilibrio.

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.

Metformina

La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional asociada con hidroclorotiazida.

Alopurinol

La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina por la disminución de su secreción tubular.

Citostáticos (p.ej., ciclofosfamida y metrotexato)

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes músculo-esqueléticos de tipo curare

Los efectos de los relajantes músculo-esqueléticos de tipo curare se incrementan y prolongan. En el caso de que el tratamiento con hidroclorotiazida no pueda interrumpirse antes de la administración de los relajantes musculo-esqueléticos de tipo curare, se debe informar al anestesista.

Anticolinérgicos (p.ej., atropina y 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.

Resinas de colestiramina y de colestipol

La absorción de diuréticos tiazídicos se reduce debido a colestiramina. Se pueda espera reducción en el efecto farmacológico. Colestipol puede retrasar o reducir la absorción de hidroclorotiazida cuando se administran conjuntamente ya que puede mostrar una fuerte afinidad por los aniones distintos de los ácidos biliares.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando hidroclorotiazida se administra con fármacos afectados por alteraciones del potasio sérico (ej: glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y las siguientes sustancias inductoras de torsade de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), la hipopotasemia es un factor de predisposición en el torsade de pointes:

- Antiarrítmicos Clase Ia (p.ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos Clase III (p.ej., amiodarona, solatol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p.ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros agentes p.ej., bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrín, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenamina, vincamina IV.

Carbamazepina

La administración concomitante de hidroclorotiazida con carbamazepina puede disminuir los niveles de sodio en suero. Por lo tanto, los niveles de sodio en suero deben monitorizarse.

Quinidina

Se puede reducir el aclaramiento de quinidina cuando se administra hidroclorotiazida y quinidina de manera concomitante.

Tetraciclinas

La administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea.

Vitamina D

La administración conjunta de tiazida con suplementos de vitamina D puede aumentar los niveles de calcio en suero debido a una disminución de la excreción de calcio.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con diuréticos puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Sales de calcio

El uso concomitante con diuréticos tiazídicos puede dar lugar a hipercalcemia debido a un aumento en la reabsorción tubular de calcio disminuyendo la secreción urinaria.

Betabloqueantes y diazóxido

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y diazóxido.

Metildopa

En la literatura, se ha notificado la aparición de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

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. 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 ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia. 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. La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en los supuestos excepcionales en los que no se podía utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas provocan intensa diuresis y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de hidroclorotiazida durante la lactancia. Si hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajo posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Especialmente al principio del tratamiento, hidroclorotiazida tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia de acuerdo a la siguiente clasificación:

Muy frecuentes:	=1/10
Frecuentes:	=1/100 a <1/10
Poco frecuentes:	=1/1.000 a <1/100
Raras:	=1/10.000 a <1/1.000
Muy raras:	<1/10.000
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir debido a trastornos en el desequilibrio hidroelectrolítico:
Durante el tratamiento a largo plazo continuado se notifica frecuentemente desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente pueden desarrollarse hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia anterior, hipocloremia e hipercalcemia.

A dosis mayores se produce mayor pérdida de líquido y sodio debido a una mayor diuresis, que podría provocar de manera poco frecuente síntomas como sequedad de boca, sed, debilidad, mareos, dolor muscular y calambres musculares (calambres por ejemplo, de la pantorrilla), dolor de cabeza, nerviosismo, palpitaciones, hipotensión ortostática e hipotensión. Una diuresis excesiva puede conducir a la deshidratación e hipovolemia resultando en hemoconcentración y en casos raros dando lugar a convulsiones, letargo, confusión, colapso e insuficiencia renal aguda. En pacientes de edad avanzada o en pacientes con enfermedades venosas la hemoconcentración puede provocar trombosis o embolia.

La hipopotasemia puede dar lugar a fatiga, somnolencia, debilidad muscular, parestesia, parálisis, apatía, adinamia de los músculos lisos con estreñimiento y flatulencia o arritmias. Una pérdida grave de potasio puede resultar en subíleo o íleo paralítico o pérdida del conocimiento y coma.

Pueden producirse alteraciones en el ECG y agravar la hipersensibilidad a los glucósidos cardiacos.

Frecuentemente se desarrolla hipermagnesuria, que sólo resulta de manera poco frecuente en hipomagnesuria, ya que el magnesio es movilizado desde los huesos.

Se puede desarrollar alcalosis metabólica o agravarla debido a la pérdida de electrolitos y de líquidos.

También pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas independientemente de las perturbaciones en el desequilibrio hidroelectrolítico:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Trombocitopenia (a veces con purpura).

Poco frecuentes: Leucopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia aplásica, anemia hemolítica, anemia hemolítica inmune debido a la formación de anticuerpos contra hidroclorotiazida durante la administración concomitante con metildopa.

Trastornos en el sistema inmune

Rara: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuentes: perturbaciones en el desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia e hipercalcemia; hiperglucemia y glucosuria en pacientes sin problemas metabólicos y personas con diabetes mellitus latente o manifiesta o en pacientes con hipopotasemia; hiperuricemia, resultando de la gota aguda en pacientes predispuestos; elevaciones de los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos).

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Frecuencia no conocida: agravamiento de la diabetes en pacientes con diabetes mellitus manifiesta, manifestación de una diabetes mellitus latente.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Desórdenes del sueño, depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Parestesia, dolor de cabeza, mareos, embotamiento.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Desórdenes visuales (p.ej., visión borrosa, xantopsia), deterioro de la secreción de lágrimas, agravamiento de la miopía.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: palpitaciones.

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con diuréticos a dosis altas (que puede agravarse por el alcohol, anestésicos o sedantes).

Raras: Arritmias.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasculitis (en casos aislados vasculitis necrotizantes).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: dificultad respiratoria, neumonía intersticial aguda.

Muy raras: edema pulmonar con shock, debido probablemente a una reacción alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pérdida de apetito, desórdenes gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea, calambres y dolor abdominal).

Raras: estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: pancreatitis, hiperamilasemia, ictericia (colestasis intrahepática).

Frecuencia no conocida: en pacientes con colelitiasis pre-existente y colestasis aguda puede desarrollarse ictericia.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes: reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, prurito, eritema, exantema fotoalérgico, púrpura, urticaria)

Muy raras: Vasculitis necrotizante (vasculitis) y necrólisis epidérmica tóxica, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso - Reacciones como, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: glucosuria.

Frecuentes: elevación reversible de la creatinina sérica y urea

Poco frecuentes: Nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fiebre medicamentosa.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

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

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 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

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Los síntomas que pueden darse tras la ingesta son la pérdida aguda de líquidos, síntomas gastrointestinales, poliuria u oliguria, mareos y alteración de la conciencia.

Como resultado de hipopotasemia grave: debilidad muscular, fatiga, trastornos de concentración, embotamiento, arritmias cardíacas, hipotensión y coma.

Como resultado de hiponatremia aguda: agitación, dolor de cabeza, dolor o calambres, y convulsiones.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento consiste en la inducción de vómitos, administración repetida de carbón activado y beber grandes cantidades. Lavado gástrico, cuando sea necesario (sólo es útil poco después de la ingesta).

Mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos. Suplementos de potasio, cuando sea necesario. Además tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos.

Código ATC: C03 AA03: Hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos ejercen su efecto sobre todo en la parte distal del túbulo renal mediante la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonismo del portador de Na + Cl). El aumento de la cantidad de Na + y agua en el conducto colector y/o el aumento de la tasa de filtración resultando en un aumento en la secreción y excreción de K + y H +.

En personas con función renal normal, la diuresis, es promovida después de la administración de 12,5 mg de hidroclorotiazida. El consiguiente aumento de la excreción urinaria de sodio y cloruro y el aumento relativamente pequeño de potasio en la orina están relacionados con la dosis. El efecto diurético y natriurético es notable después de 1-2 horas tras la administración oral de hidroclorotiazida, alcanzando su máximo después de 4-6 horas y puede durar de 10 a 12 horas.

La diuresis inducida por las tiazidas inicialmente resulta en una disminución en el volumen de plasma, el volumen cardiaco minuto y la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede

activarse. El efecto hipotensor se sigue mantenido con la continuación de la medicación, probablemente como resultado de la disminución de la resistencia periférica; el volumen cardiaco minuto vuelve al valor original y el volumen de plasma sigue siendo algo inferior.

En tratamientos a largo plazo, el efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida está relacionado con dosis entre 12,5 y 50 mg al día. En la mayoría de los pacientes el máximo efecto hipotensor se alcanza generalmente a la dosis de 50 mg al día. El aumento de la dosis por encima de 50 mg/día aumenta las complicaciones metabólicas y rara vez es necesario desde un punto de vista terapéutico.

En monoterapia, hidroclorotiazida, al igual que otros diuréticos, parece producir un buen efecto en torno al 40-50% de los pacientes, en general, las personas de edad avanzada y las personas de raza negra parecen responder bien a los diuréticos como tratamiento primario.

En tratamiento combinado con otros agentes antihipertensivos el efecto de disminución de la presión arterial aumenta. En una gran proporción de pacientes que presenta una respuesta insatisfactoria a la monoterapia, se puede lograr de esta manera una disminución adicional de la presión arterial adicional.

Los diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida reducen la excreción de Ca^{+} estos se utilizan con el fin de prevenir la recurrencia de cálculos renales de oxalato cálcico en pacientes con hipercalciuria idiopática normocalcémica.

Con el tratamiento a largo plazo, los pacientes que toman diuréticos tiazídicos parecen tener un contenido mineral significativamente mayor en los huesos que los que no los toman.

En la diabetes insípida nefrogénica, hidroclorotiazida reduce el volumen de orina y aumenta la osmolalidad de la orina.

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 (~100.000mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cantidad total absorbida de hidroclorotiazida administrada como hidroclorotiazida comprimidos es alrededor del 70% de la dosis. Sin embargo, las variaciones en la absorción como resultado de ayuno o la ingesta de alimentos son de poca importancia clínica. La absorción de hidroclorotiazida se reduce en los pacientes que sufren de una descompensación cardiaca.

En el dominio terapéutico, la biodisponibilidad y la concentración máxima son directamente proporcionales a la dosis. Tras la administración continua, la farmacocinética de hidroclorotiazida no cambia y la concentración promedio es alrededor de 100 ng/ml a dosis de 75 mg al día todos los días durante seis semanas.

Distribución

Hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos y alcanza su concentración máxima alrededor de las 4 horas después de la administración oral. Después de 10 horas, la concentración en los eritrocitos es alrededor de tres veces mayor que en el plasma. Se ha notificado que la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 40-70% y el volumen aparente de distribución puede estimarse en 5-6 l/kg.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y, en el cordón umbilical, alcanza una concentración que se aproxima a la concentración en el plasma de la madre. El medicamento se acumula en el líquido amniótico, donde la concentración puede ser diecinueve veces la concentración en el cordón umbilical. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna.

Eliminación

Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de eliminación promedio de 9,5 a 13 horas en la fase terminal de eliminación. Dentro de las 72 horas, el 60-80% de la dosis oral se excreta en la orina, el 95% en forma inalterada y alrededor del 4% en forma de hidrolisato-2-amino-4-cloro-m-benceno disulfonamida (ACBS). Hasta el 24% de una dosis oral se excreta en las heces y una cantidad insignificante se excreta a través de la bilis.

En pacientes de edad avanzada, la concentración en el "estado estacionario" de hidroclorotiazida es elevada y se reduce significativamente la depuración sistémica en comparación con pacientes más jóvenes. Por esta razón, es necesario que el tratamiento en pacientes de edad avanzada sea bajo estricta supervisión.

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y alrededor de 70 ml / min), se reduce la tasa de excreción urinaria y se observa una mayor concentración plasmática máxima y AUC. La vida media de eliminación es el doble de tiempo. En estos pacientes, se recomienda una reducción de la dosis del 50%.

Las enfermedades hepáticas no tienen una influencia significativa en la farmacocinética de hidroclorotiazida y generalmente no es necesario ningún ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La experimentación en animales de toxicidad aguda no reveló una sensibilidad especial a la hidroclorotiazida.

Toxicidad crónica/subcrónica

Los estudios en animales de la toxicidad crónica y subcrónica en perros y ratas no revelaron resultados notables, excepto los cambios en el equilibrio de electrolitos.

Carcinogénesis, mutagénesis

Ensayos de mutagénesis in vitro e in vivo para los genes y mutaciones cromosómicas dieron resultados negativos.

Estudios a larga plazo en ratas y ratones con hidroclorotiazida no revelaron elevaciones relevantes de cantidad de tumores en los grupos tratados.

Deterioro de la fertilidad

En estudios con animales, hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En estudios en ratas, ratones y conejos no se observaron efectos teratogénicos.

Hidroclorotiazida se distribuye en la leche materna. Los diuréticos tiazídicos se sabe que inhiben la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Almidón de maíz
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparentes e incoloros de PVC/Al que contiene comprimidos. Los blíster se empaquetan en cajas de cartón.

Envases de 10, 20, 50, 98 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe, B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018