

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidosaluretil 25 mg Comprimidos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 52,6 mg de lactosa y almidón de maíz.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos biconvexos de color blanco.

El comprimido no se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos para:

- Tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.
- Tratamiento de edema de origen específico:
  - Edema debido a insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve a moderado (New York Heart Association, NYHA, clases II y III).
  - Edema debido a insuficiencia renal.
  - Ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables bajo estrecho control médico.
- Prevención de cálculos de oxalato cálcico recurrentes en pacientes con hipercalciuria idiopática, normocalcémica.
- Tratamiento de diabetes nefrogénica insípida cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Como con todos los diuréticos, el tratamiento se debe iniciar con la menor dosis posible. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta individual del paciente para obtener el máximo beneficio terapéutico mientras se mantienen los mínimos efectos adversos.

##### ***Población general***

##### ***Hipertensión***

El intervalo de dosificación clínicamente útil es de 12,5 a 50 mg/día.

La dosis inicial recomendada es 12,5 mg o 25 mg una vez al día. Para una dosis determinada, el efecto completo se alcanza tras 3 ó 4 semanas.

Si la disminución en la presión sanguínea es inadecuada con 25 ó 50 mg/día, 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 que se recomienda el tratamiento combinado con otros antihipertensivos. Se debe corregir la depleción de volumen o de sodio antes de utilizar hidroclorotiazida en

combinación con un inhibidor ECA o un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARB) o un inhibidor directo de la renina (ver sección 4.4). De otra manera, el tratamiento debe comenzar bajo estrecha supervisión médica.

#### *Edema de origen específico*

La dosis efectiva más baja debe ser identificada por valoración y administrada durante períodos limitados. La dosis no debe exceder los 50 mg/día.

#### *Profilaxis de cálculos recurrentes de oxalato cálcico en hipercalciuria normocalcémica*

La dosis diaria recomendada es de 25 a 50 mg.

#### *Diabetes nefrogénica insípida (DNI)*

En adultos, se han utilizado dosis iniciales de hasta 100 mg.

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2). Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min) (ver sección 4.4). Hidroclorotiazida y otros diuréticos tiazídicos pueden perder su efecto diurético cuando el IFG es < 30 ml/min pero puede ser útil en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con diuréticos del asa. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con anuria (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de media a moderada (ver sección 5.2). Las tiazidas, como otros diuréticos, pueden producir un desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepato-renal, cuando se utiliza para tratar ascitis cirrótica. Hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución particular en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

### **Forma de administración**

La dosis de hidroclorotiazida se puede administrar a diario como una dosis única o en dos dosis divididas. Se puede tomar con o sin alimento.

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
  - Hipertensión durante el embarazo.
- (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  $\geq 12$  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 digital (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  $\beta$ -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 Hidrosaluretil 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.

*Otros Antihipertensivos* (por ej.: guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores ECA, ARBs y DRIs).

El uso concomitante con la hidroclorotiazida produce un efecto aditivo, aumentando el efecto hipotensor.

##### *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.

##### *Medicamentos que afectan los niveles de potasio*

El efecto hipocalémico de los diuréticos puede aumentar por la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver sección 4.4).

##### *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 cuando se combina con el diurético.

##### *AINes y agentes selectivos de la Cox-2*

La administración concomitante de AINES (por ejemplo derivados del ácido salicílico, indometacina) pueden debilitar la actividad antihipertensiva y diurética de hidroclorotiazida. La hipovolemia concurrente puede inducir a un fallo renal agudo.

##### *Sales de calcio*

Pueden 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 digitálicos*

La hipopotasemia o hipomagnesemia inducida por tiazidas posiblemente se producen como efecto no deseado y pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digital (ver sección 4.4).

#### *Medicamentos que afectan a los niveles de sodio*

El efecto hiponatrémico de los diuréticos se puede ver intensificado por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en administración a largo plazo de estos medicamentos (ver también sección 4.4).

*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. A la inversa, los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de diuréticos tiazídicos.

#### *Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfínpirazona 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 sulfínpirazona. 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 antineoplásicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)*

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

*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.

### *Vitamina D*

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede disminuir la excreción urinaria de calcio, y la coadministración de vitamina D puede potenciar el aumento de calcio en sangre.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Hidroclorotiazida, como otros diuréticos, puede producir hipoperfusión placentaria. Las tiazidas pueden atravesar la placenta y el uso de tiazidas durante el embarazo está asociado con un riesgo de ictericia o trombocitopenia. Debido a que estos no previenen o altera el curso de EPH (edema, proteinuria, hipertensión) – gestosis (pre-eclampsia), estos medicamentos no se deben utilizar para tratar hipertensión en mujeres embarazadas. El uso de hidroclorotiazida para otras indicaciones (por ejemplo enfermedad cardíaca) en el embarazo se debe evitar.

### 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.

### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos para hidroclorotiazida. En estudios realizados en animales, hidroclorotiazida no tuvo efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Hidrosaluretil sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 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 hepatobiliares*

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**

### *Síntomas y signos*

En un envenenamiento debido a sobredosis se pueden producir los siguientes signos y síntomas: mareo, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión, y trastornos electrolíticos asociados con arritmias cardíacas y calambres musculares.

### *Tratamiento*

Se deben aplicar tratamientos de soporte en todos los casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos.

Código ATC: C03AA03: Hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida es una benzotiadiazina (tiazida) diurética.

### Mecanismo de acción

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 ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  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 cardíaca.

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**

El potencial mutagénico fue evaluado en una serie de sistema de análisis *in vivo* e *in vitro*. Mientras algunos resultados positivos se obtuvieron *in vitro*, todos los estudios *in vivo* dieron resultados negativos.

Por tanto, se concluye que no existe potencial mutagénico relevante *in vivo*.

Se observaron signos de carcinogenicidad hepática en ratones macho pero no en hembras ni en ratas machos y hembras. Por tanto, los datos en animales no son suficientes para determinar el potencial carcinogénico de hidroclorotiazida en humanos.

Hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas. Sin embargo, las dosis utilizadas en este estudio no son suficientes para predecir el riesgo en humanos. No se ha revelado potencial teratogénico en ratón, rata ni conejo a dosis 145, 97 y 2 veces respectivamente, la máxima dosis recomendada en humanos, en base a mg/m<sup>2</sup>. Se observó una disminución en la ganancia de peso en crías de ratas lactantes a una dosis equivalente a la dosis terapéutica (en base a mg/m<sup>2</sup>) y se atribuyó a los efectos diuréticos de hidroclorotiazida, con efectos subsecuentes en la producción de leche (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y hipromelosa.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

Conservar el blíster 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**

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

Octubre 2017

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

Noviembre 2023