

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida Aurovitas 25 mg comprimidos EFG
Hidroclorotiazida Aurovitas 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hidroclorotiazida Aurovitas 25 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 54,250 mg de lactosa monohidrato.

Hidroclorotiazida Aurovitas 50 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 50 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 108,500 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Hidroclorotiazida Aurovitas 25 mg comprimidos EFG:

Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, forma redonda (6,4 mm), caras planas y borde biselado, marcados con “HC 25” en una cara y una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Hidroclorotiazida Aurovitas 50 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, forma redonda (8 mm), caras planas y borde biselado, marcados con “HC 50” en una cara y una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hidroclorotiazida está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Edemas de origen cardíaco o renal.
- Edemas de origen hepático, normalmente en combinación con un diurético ahorrador de potasio.
- Hipertensión arterial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vía oral.

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 de cada paciente para obtener el máximo beneficio terapéutico mientras se mantienen los mínimos efectos adversos. La dosis diaria de Hidroclorotiazida Aurovitas puede administrarse como una dosis única o en dos dosis divididas, con o sin alimento.

Edemas

La dosis inicial es de 50 mg a 100 mg/día, con posibilidad de 200 mg/día. Se debe identificar la dosis menor efectiva por titulación y solo debe administrarse durante periodos de tiempo limitados.

La dosis de mantenimiento es de 25 mg a 50 mg/día o cada dos días.

Hipertensión arterial

Las dosis recomendadas actualmente en caso de hipertensión arterial son 12,5 mg o 25 mg/día. Para una dosis determinada, el efecto máximo se alcanza tras 3 o 4 semanas. Si la presión sanguínea no disminuye lo suficiente con una dosis de 25 mg/día, se recomienda el tratamiento combinado con otro medicamento antihipertensivo. Se debe corregir la depleción de sodio y/o de volumen antes de utilizar hidroclorotiazida en combinación con un inhibidor ECA, un antagonista de los receptores de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina. De lo contrario, el tratamiento debe comenzar bajo estrecha supervisión médica.

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). Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

En el tratamiento de pacientes de edad avanzada, se debe prestar atención a las posibles limitaciones de la función renal.

Descompensación cardiaca grave

En pacientes con descompensación cardiaca grave, la reabsorción de hidroclorotiazida puede ser claramente limitada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

El comprimido debe tomarse con una cantidad suficiente de líquido.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no es limitada sino que depende del tipo y la gravedad de la enfermedad. Después de un tratamiento a largo plazo, la terapia con hidroclorotiazida debe interrumpirse gradualmente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Advertencias

En general, no se recomienda hidroclorotiazida en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, con un único funcionamiento del riñón o con hipopotasemia.

El abuso crónico de diuréticos puede conducir a un síndrome pseudo-Bartter con resultado de edema. El edema es una expresión de un aumento de renina con la consecuencia de un hiperaldosteronismo secundario.

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. La posibilidad de reacción cruzada especialmente con otros medicamentos antibacterianos incluyendo las sulfonamidas es teórica y no está clínicamente confirmada.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas, como otros diuréticos, pueden inducir a un desequilibrio de electrolitos, encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal cuando se utilizan para tratar ascitis cirróticas. Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución especialmente en pacientes con daño hepático grave.

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). El tratamiento debe interrumpirse si aparece una reacción de fotosensibilidad. Si fuera imprescindible reestablecer la administración del tratamiento, se deben proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Precauciones especiales de empleo

Desequilibrio electrolítico

Sodio sérico

Los niveles de sodio en sangre se deben monitorizar antes del tratamiento y en intervalos regulares después.

Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiponatremia o exacerbar la hiponatremia pre-existente. En pacientes con una disminución significativa del sodio sérico y/o depleción de volumen significativa, como se observa en pacientes que reciben dosis elevadas de diuréticos, se puede producir raramente hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con hidroclorotiazida.

Una disminución del sodio plasmático puede ser inicialmente asintomática, es imprescindible un seguimiento regular que debe ser más frecuente en poblaciones de riesgo como pacientes de edad avanzada, e incluso más en pacientes desnutridos y cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9).

El seguimiento es especialmente importante en pacientes con ascitis como resultado de cirrosis hepática y en pacientes con edema como resultado del síndrome nefrótico.

Se han observado casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Los diuréticos tiazídicos solo se deben utilizar tras la corrección de los niveles de potasio sin síntomas de cualquier depleción pre-existente de sodio y/o de volumen o hipoalbuminemia grave y/o volumen pre-existente de sangre. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Potasio sérico

Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia pre-existente. Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con una enfermedad que pueda causar disminución significativa del potasio, como enfermedad renal con pérdida de sales o alteración de la función renal de origen prerrenal (cardiogénico).

El riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,5$ mmol/l) se debe prevenir en algunas poblaciones de riesgo p. ej. pacientes de edad avanzada y/o desnutridos y/o polimedicados, pacientes cirróticos con edema y ascitis, pacientes con cardiopatía coronaria o insuficiencia cardiaca. Además, en estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de problemas del ritmo cardiaco.

Los pacientes con intervalos QT prolongados en el ECG están también en riesgo, tanto si el origen es congénito como debido a la medicación. La hipopotasemia (con bradicardia) actúa entonces como factor que induce a arritmias graves, en particular torsades de pointes, potencialmente mortal, especialmente en presencia de bradicardia.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos solo debe empezar después de la normalización de la hipopotasemia y la hipomagnesemia concurrente existente.

La concentración de potasio sérico debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento. Posteriormente, se recomienda el seguimiento regular del potasio sérico. El balance de electrolitos, particularmente de potasio, debe monitorizarse en todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos.

Con tratamientos a largo plazo, la concentración de potasio sérico debe determinarse al inicio del tratamiento. Puede considerarse un control a las 3-4 semanas dependiendo de los factores de riesgo. Además, se deben recomendar revisiones periódicas especialmente en pacientes de riesgo.

Ácido úrico

Como con otros diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico debido a la disminución en su excreción en orina que consecuentemente deriva en hiperuricemia o en el empeoramiento de la hiperuricemia existente. Esto puede causar ataques de gota en pacientes susceptibles. La dosis debe ajustarse de acuerdo a los niveles séricos de ácido úrico.

Efecto metabólico

Calcio sérico

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento pequeño y transitorio de los niveles de calcio sérico en ausencia de trastornos metabólicos conocidos. Se debe utilizar hidroclorotiazida con precaución en pacientes con hipercalcemia y debe administrarse solo después de la normalización de cualquier hipercalcemia pre-existente. El tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse si la hipercalcemia ocurre durante el tratamiento. Los niveles de calcio sérico deben monitorizarse regularmente durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Una hipercalcemia notable puede ser un signo de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizarse los análisis de la función paratiroidea.

Durante el tratamiento con hidroclorotiazida, los pacientes deben asegurar una ingesta suficiente de líquido y, debido al aumento de pérdida de potasio, una ingesta de alimentos ricos en potasio (ej. plátanos, verduras, nueces).

Glucosa sérica y niveles de lípidos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden disminuir la tolerancia de la glucosa y elevar los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre. En pacientes diabéticos, puede requerirse un ajuste de la dosis de la insulina o de los agentes hipoglucémicos orales.

Función renal y diuréticos

Los diuréticos tiazídicos solo son efectivos por completo cuando la función renal es normal o solo si está ligeramente deteriorada (evaluada por ejemplo mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica). En pacientes de edad avanzada, el valor del aclaramiento de creatinina debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente, de acuerdo a la fórmula de Cockcroft, por ejemplo: $CrCL = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatinina sérica}$
con: edad en años, peso en kg, creatinina en micromol/l.

Esta fórmula es válida para pacientes varones de edad avanzada y debe corregirse para mujeres multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, produce una reducción de la filtración glomerular. Esto puede resultar en un aumento de la urea en sangre y la creatinina. Este deterioro transitorio de la función renal puede empeorar la insuficiencia renal pre-existente.

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 inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, ocurren dentro de horas hasta semanas desde el inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es interrumpir la ingesta de medicamentos lo antes posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o penicilina.

Otros

Combinaciones con antihipertensivos

Se recomienda reducir la dosis cuando se combina con otros antihipertensivos, al menos inicialmente. El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o inhibidores de la renina se potencia mediante un tratamiento que incrementa la actividad de la renina en plasma (diuréticos). Se recomienda precaución cuando se administra un inhibidor de la ECA, un antagonista de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina concomitantemente con hidroclorotiazida, particularmente en pacientes con depleción grave de sodio y/o de volumen.

Prueba antidopaje

La hidroclorotiazida puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

Otros

Lupus eritematoso: se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administran de manera concomitante, los siguientes fármacos pueden interactuar con hidroclorotiazida.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio

La hipopotasemia es un factor predisponente para las enfermedades del ritmo cardiaco (en particular, torsades de pointes) y para el incremento de la toxicidad de algunos medicamentos, como la digoxina. Por lo tanto, los medicamentos que pueden causar hipopotasemia, como los diuréticos ahorradores de potasio, solos o en combinación; laxantes estimulantes; glucocorticoides; tetracosactida y anfotericina B (vía IV), están relacionados con muchas interacciones.

Medicamentos que afectan los niveles de sodio

Algunos medicamentos, como diuréticos, desmopresina, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, carbamazepina y oxcarbazepina, se relacionan frecuentemente con hiponatremia. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de hiponatremia.

Uso concomitante no recomendado:

Litio

Aumento de los niveles séricos de litio con signos de sobredosis de litio, como en una dieta libre de sal (disminución de la excreción urinaria de litio).

Si esta combinación resulta esencial, se deben vigilar estrechamente los niveles séricos de litio y ajustar la dosis de litio.

Uso concomitante que requiere precaución:

Ácido acetil salicílico

Para dosis antiinflamatorias de ácido acetilsalicílico (≥ 1 g por dosis y/o ≥ 3 g diarios) o para dosis analgésicas o antipiréticas (≥ 500 mg por dosis y/o < 3 g por día):

Insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados con filtración glomerular disminuida, secundaria a la síntesis de prostaglandina renal disminuida. Además, reducción del efecto antihipertensivo. Hidratar al paciente y vigilar la función renal al inicio del tratamiento.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (pacientes de edad avanzada y/o deshidratados) debido a la reducción de la filtración glomerular (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras debidas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos). Además, reducción del efecto antihipertensivo.

Hidratar al paciente y vigilar la función renal al inicio del tratamiento.

Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia sintomática. Monitorización clínica y biológica. Si fuera posible, utilizar otro diurético de clase.

Resinas quelantes

Las resinas quelantes pueden disminuir la absorción intestinal y la efectividad de otros medicamentos que se toman simultáneamente. En general, la resina debe tomarse con cierta distancia de los otros medicamentos, con un intervalo de más de 2 horas, en caso posible.

Digitales

La hipopotasemia aumenta el efecto tóxico de las digitales.

Corrija cualquier hipopotasemia de antemano y realice una monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

Diuréticos ahorradores de potasio (solos o en combinación)

Esta combinación razonable, útil para algunos pacientes, no descarta la aparición de hipopotasemia o de hiperpotasemia, especialmente en caso de insuficiencia renal y diabetes.

Monitorizar el potasio sérico, posiblemente ECG y, si es necesario, reconsiderar el tratamiento.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II

Riesgo de hipotensión repentina y/o insuficiencia renal aguda al iniciar o aumentar la dosis de un inhibidor de la ECA o un antagonista de la angiotensina II cuando hay depleción de sodio preexistente. En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo conduce a la depleción de sal, usted debe:

- bien interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con el antagonista de la angiotensina II o el inhibidor de la ECA, y volver a introducir un diurético ahorrador de potasio más tarde si es necesario;
- dar dosis iniciales más bajas del antagonista de la angiotensina II o inhibidor de la ECA y aumentar gradualmente la dosis.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que están siendo tratados con diuréticos, comenzar con una dosis muy baja del inhibidor de la ECA o del antagonista de angiotensina II, posiblemente después de reducir la dosis del diurético ahorrador de potasio concomitante.

En todos los casos, se debe monitorizar la función renal (creatinina sérica) durante las primeras semanas del tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II.

Medicamentos que pueden causar torsades de pointes (amiodarona, amisulprida, arsénico, arteminol, cloroquina, clorpromazina, citalopram, ciamemazina, difemanilo, disopiramida, dofetilida, dolasetrón, domperidona, dronedarona, droperidol, eritromicina, escitalopram, flupentixol, flufenazina, halofantrina, haloperidol, hidroquinidina, hidroxizina, ibutilida, levofloxacino, levomepromazina, lumefantrina, mequitazina, metadona, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, pimozida, pipamperona, piperquina, pipotiazina, prucaloprida, quinidina, sotalol, espiramicina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, toremifeno, vandetanib, vincamina, zuclopentixol).

Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Corrija cualquier hipopotasemia antes de administrar el medicamento y realice una monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

Otros medicamentos que disminuyen el potasio

Mayor riesgo de hipopotasemia. Monitorización del potasio sérico con corrección, en caso que sea necesario.

Medio de contraste yodado

En casos de deshidratación causada por los diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de medio de contraste yodado. Rehidratar antes de la administración del producto yodado.

Combinaciones para tener en consideración:

Alfa-bloqueantes para problemas urológicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, silodosina, tamsulosina, terazosina)

Aumento del efecto hipotensivo. Mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Antihipertensivos alfa-bloqueantes

Efecto hipotensivo. Mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Medicamentos que causan hipotensión ortostática

Además de los antihipertensivos, muchos medicamentos causan hipotensión ortostática, especialmente nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, alfa bloqueantes para problemas urológicos, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas, agonistas de la dopamina, levodopa, baclofeno, amifostina...

Aumento del riesgo de hipotensión, especialmente hipotensión ortostática.

Resinas de intercambio iónico

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ve disminuida por colestiramina y colestipol. Sin embargo, el escalonamiento de la dosis de hidroclorotiazida y de resina de tal manera que hidroclorotiazida se administra al menos 4 h antes o 4 a 6 horas después de la administración de resinas podría potencialmente minimizar la interacción.

Calcio

Riesgo de hipercalcemia debido a la reducción de la excreción urinaria de calcio.

Ciclosporina

Aumento del riesgo de creatinina sin cambios en los niveles sanguíneos de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de sodio. También, riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Derivados del nitrato

Aumento del riesgo de hipotensión, especialmente hipotensión ortostática.

Aminas presoras

Hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina, pero el significado clínico de este efecto no es suficiente para impedir su uso.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Debido al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede interferir en la perfusión placentaria fetal y causar ictericia fetal y neonatal, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No se debe administrar hidroclorotiazida en mujeres con edema durante el embarazo, hipertensión o proteinuria, preclampsia, gestosis porque también existe riesgo de reducción del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, mientras el progreso del cuadro clínico no esté afectado por este medicamento.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en casos raros donde no pueda utilizarse otro tratamiento.

Lactancia

La hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. El uso de tiazidas en altas dosis intensifica la diuresis y puede inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se indica hidroclorotiazida, la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad

No hay datos de hidroclorotiazida sobre la fertilidad en humanos.

En estudios animales, hidroclorotiazida no tiene efecto en la fertilidad y la concepción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Debe considerarse especialmente al inicio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis, cuando se cambia de tratamiento o cuando se toma en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA de acuerdo a la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Trombocitopenia (a veces con púrpura)
Muy raras	Depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis
No conocida	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, aumento de los lípidos en sangre
Frecuentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raras	Hipercalcemia, hiperglucemia y glucosuria, empeoramiento del estado diabético metabólico
Muy raras	Alcalosis hipoclorémica
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Trastornos del sueño, depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Raras	Cefalea, mareo, parestesia
Trastornos oculares	
Raras	Alteraciones visuales
No conocida	Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado, derrame coroideo
Trastornos cardíacos	
Raras	Arritmias
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea, pérdida de apetito, náuseas y vómitos
Raras	Malestar abdominal, estreñimiento
Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Colestasis intrahepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras reacciones cutáneas
Raras	Reacción de fotosensibilidad

Muy raras	Reacciones del tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante, necrólisis epidérmica tóxica
No conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
No conocida	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda
No conocida	Alteraciones de la función renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
No conocida	Astenia, fiebre

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis aguda y crónica dependen del grado de pérdida de líquidos y electrolitos.

En casos evidentes de pérdida de líquido y electrolitos, la sobredosis puede provocar sed, debilidad, mareo, vómitos, dolor muscular y calambres musculares (p. ej., calambres en la pantorrilla), cefalea, taquicardia, hipotensión e hipotensión ortostática. La deshidratación y la hipovolemia pueden provocar hemoconcentración, convulsiones, letargo, confusión, colapso e insuficiencia renal aguda. Pueden producirse alteraciones electrolíticas con arritmias.

La hipopotasemia puede provocar fatiga, debilidad muscular, parestesia, paresia, apatía, meteorismo y estreñimiento o arritmias. La pérdida grave de potasio puede dar lugar a íleo paralítico o inconsciencia y coma hipopotasémico.

Tratamiento

El tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse inmediatamente cuando se produzcan síntomas de sobredosis.

Después de una sobredosis reciente, se puede tratar de reducir la absorción sistémica de hidroclorotiazida mediante la eliminación primaria del medicamento (emesis inducida, lavado gástrico) o reduciendo la resorción (carbón activado).

Se deben vigilar los signos vitales. Además, el equilibrio de agua y electrolitos, así como el metabolismo ácido-base y el azúcar en la sangre deben ser revisados regularmente. Se debe realizar un análisis clínico de la orina. Las desviaciones de los valores normales deben corregirse.

Medidas terapéuticas:

- En casos de hipovolemia: reposición de líquidos.

- En casos de hipopotasemia: suplementos de potasio.
- En caso de colapso: posición de Trendelenburg, terapia de choque, si es necesario.

Tratamiento:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, tiazidas. Código ATC: C03AA03.

Mecanismo de acción

Hidroclorotiazida es una benzotiadiazina diurética.

Los diuréticos tiazídicos ejercen su acción principalmente desde la parte distal del túbulo renal inhibiendo la reabsorción de NaCl (por medio del antagonismo del transportador de NaCl).

El aumento de la cantidad de Na⁺ y agua en el conducto colector y/o el aumento de la tasa de filtración conducen a un aumento de la secreción y la excreción de K⁺ y H⁺.

Inhibir la reabsorción de NaCl también causa estimulación indirecta de la reabsorción de Ca²⁺.

El efecto diurético y natriurético es evidente entre 1-2 horas después de la administración oral de hidroclorotiazida, alcanzando su pico después de 4-6 horas, y puede durar durante 10-12 horas.

La diuresis inducida por tiazidas, inicialmente conduce a una disminución en el volumen plasmático, la producción cardíaca y la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. El efecto hipotensor se mantiene cuando se continúa el medicamento, probablemente como resultado de la disminución de la resistencia periférica; el rendimiento cardíaco vuelve al nivel basal, el volumen del plasma sigue siendo algo más bajo y la actividad de la renina plasmática puede incrementarse.

Hidroclorotiazida no es eficaz en pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y/o creatinina sérica superior a 1,8 mg/100 ml).

Hipertensión

Con el uso a largo plazo, el efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida es dosis-dependiente, en la mayoría de los pacientes, entre 12,5 y 50-75 mg/día.

El efecto terapéutico de hidroclorotiazida permanece constante más allá de una cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. Si el tratamiento no es eficaz, el aumento de la dosis por encima de la dosis recomendada se tolera mal y, desde un punto de vista terapéutico, raramente necesaria (ver sección 4.2).

En la diabetes insípida nefrogénica, hidroclorotiazida disminuye 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 (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe rápidamente ($T_{\text{máx}}$ 2 horas aproximadamente). El aumento en el AUC medio es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

Las variaciones en la absorción como resultado del ayuno o la ingesta de alimentos tienen un significado clínico limitado. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

La absorción de hidroclorotiazida se reduce en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca.

La administración continua no altera el metabolismo de la hidroclorotiazida. Después de 3 meses de tratamiento con una dosis diaria de 50 mg de hidroclorotiazida, la absorción, eliminación o excreción son similares a las observadas durante el tratamiento a corto plazo.

Distribución

Hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos y alcanza una concentración máxima unas 4 horas después de la administración oral. Después de 10 horas la concentración en los eritrocitos es aproximadamente tres veces más alta que en el plasma. Se ha notificado una unión a las proteínas plasmáticas de alrededor del 40-70% y se puede estimar el volumen de distribución aparente en 4 - 8 l/kg

La vida media es muy variable de un sujeto a otro y está entre 6 y 25 horas.

Biotransformación y eliminación

Hidroclorotiazida se elimina del plasma principalmente como fármaco inalterado, con una vida media de aproximadamente 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. Dentro de 72 horas, del 60 al 80% de una dosis oral única se excreta en la orina, 95% en forma inalterada, y un 4% como el hidrolizado 2-amino-4-cloro-m-benzenedisulfonamida (ABCS). Hasta el 24% de la dosis oral se excreta en las heces y se elimina una cantidad insignificante a través de la bilis.

En pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca se disminuye la tasa de excreción urinaria, y se incrementa la vida media de eliminación. Lo mismo ocurre en los pacientes de edad avanzada, con un mayor aumento en la concentración plasmática máxima.

El tiempo de inicio de la actividad hipotensora es de aproximadamente 3-4 días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque en algunos modelos experimentales se encontró evidencia equívoca de un efecto genotóxico o carcinogénico, la amplia experiencia humana con hidroclorotiazida no ha demostrado una asociación entre su uso y un aumento de las neoplasias.

Hidroclorotiazida no fue teratogénica y no tuvo efectos sobre la fertilidad y la concepción de ratones y ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Blíster:

Mantener el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Frasco PEAD:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hidroclorotiazida Aurovitas se comercializa en envases tipo blíster de PVC transparente - lámina de aluminio y frasco redondo de polietileno de alta densidad (PEAD) blanco opaco con el cuello del frasco cerrado con un tapón de rosca de polipropileno blanco opaco con un taco sellado por inducción.

Blíster:

12,5 mg: 20, 30, 50, 60, 90 & 100 comprimidos.
25 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 90 & 100 comprimidos.
50 mg: 20, 30, 50, 60, 90 & 100 comprimidos.

Frasco PEAD (para todas las dosis):

Los comprimidos también están disponibles en frascos de PEAD de 500 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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hidroclorotiazida Aurovitas 25 mg comprimidos EFG: 84.232

Hidroclorotiazida Aurovitas 50 mg comprimidos: 84.233

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022