

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida Aristo 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 130,40 mg de lactosa monohidrato y 40 mg de almidón de maíz.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos, redondos, planos con bordes biselados, con una cara con ranura, y con la otra cara sin ranura.

El comprimido se puede dividir en mitades 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

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 o 4 semanas.

Si la disminución en la presión sanguínea es inadecuada con 25 o 50 mg/día, no se deben aumentar las dosis de hidroclorotiazida. No produce una mayor reducción de la presión arterial y en cambio aumenta la pérdida de potasio. Por ello, 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 antagonista 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 particularmente 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Anuria
- Hipertensión durante el embarazo

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Utilizar con precaución en enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden 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).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2 y 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 particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Electrolitos

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 KCI) puede considerarse en pacientes que reciben digital (ver sección 4.5), en pacientes que muestran síntomas de enfermedad coronaria cardiaca, excepto si están recibiendo algún inhibidor ECA, en pacientes con altas dosis de un agonista β -adrenérgico, y en todos los casos en los que las concentraciones de potasio plasmático son < 3,0 mmol/L. Si las preparaciones orales de potasio no se toleran, hidroclorotiazida se puede combinar con un diurético ahorrador de potasio.

En todos los casos de tratamiento combinado, el mantenimiento o normalización del balance de potasio se debe controlar estrechamente. Si la hipopotasemia se ve acompañada por signos clínicos (por ejemplo debilidad muscular, paresia 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.

Efectos metabólicos

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.

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

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 de lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Los síntomas incluyen la aparición brusca 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.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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).

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

La administración concomitante de los siguientes medicamentos puede interactuar con hidroclorotiazida.

Litio

Debido a que los diuréticos aumentan los niveles de litio en sangre, éstos se deben monitorizar en pacientes en tratamiento con litio que estén tomando hidroclorotiazida al mismo tiempo. Cuando el litio induce poliuria los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico.

Otros medicamentos antihipertensivos

Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros medicamentos antihipertensivos (por ej.: guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores ECA, ARBs y DRIs).

Relajantes músculo-esqueléticos

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes de músculo esquelético tales como derivados de curares.

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).

Medicamentos que afectan a los niveles de sodio

El efecto hiponatremico 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).

Agentes antidiabéticos

Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y de los agentes antidiabéticos.

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).

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.

Alopurinol

La coadministración de tiazidas diuréticas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina

La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluyendo hidroclorotiazida) pueden aumentar el riesgo de efectos adversos producidos por amantadina.

Agentes antineoplásicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y aumentar los efectos mielosupresores.

Agentes anticolinérgicos

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos (por ejemplo atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal. A la inversa, los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de diuréticos tiazídicos.

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 horas antes o 4 a 6 horas después de la administración de resinas podría potencialmente minimizar la interacción.

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.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con diuréticos puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones del tipo de la gota.

Sales de calcio

El uso concomitante de diuréticos del tipo de las tiazidas puede conducir a hipercalcemia por aumento de la reabsorción de calcio tubular.

Diazóxido

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico de diazóxido.

Metildopa

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

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la 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

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

Hidroclorotiazida se excreta por la leche y puede inhibir la lactancia. Evitar su uso en madres lactantes.

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 hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

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 ($\geq 1/100$ 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 (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia 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: 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.

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

**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).

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.

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 cardiacas 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.

Las tiazidas diuréticas actúan principalmente en el túbulo contorneado distal renal inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro.

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

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

Puede disminuir la eliminación de calcio y de ácido úrico.

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 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

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 hidroclorotiazida se ve reducida en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Distribución

Hidroclorotiazida se distribuye a los espacios extracelulares.

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

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

Eliminación

Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino eliminada rápidamente por los riñones.

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

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

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

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

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

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

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

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^2 . 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^2) 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
Talco
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blísteres de Al/PVC que están introducidos en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 20 comprimidos.

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

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/Solana, 26
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84362

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

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>