

## HIDROCLOROTIAZIDA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroclorotiazida 25 mg Tableta

Hidroclorotiazida 50 mg tableta

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hidroclorotiazida 25 mg tableta

Cada Tableta contiene:

25 mg de hidroclorotiazida

Excipientes c.s

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidratada 50.439mg

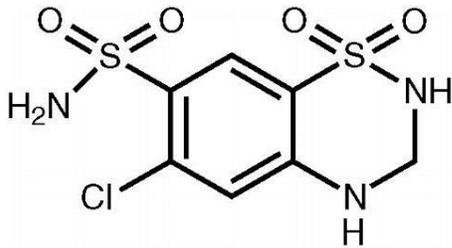
Hidroclorotiazida 50 mg tableta

Cada Tableta contiene:

50 mg de hidroclorotiazida

Excipientes c.s

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidratada 100,878 mg



6-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzothiadiazina-7-sulfonamida

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Hidroclorotiazida 25 Y 50 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Diurético, antihipertensor.

#### 4.2. Dosificación y grupo etario

La terapia debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta del paciente. Use la dosis más pequeña necesaria para lograr la respuesta requerida.

Edema: la dosis habitual en adultos es de 25 mg a 100 mg al día como una dosis única o dividida. Muchos pacientes con edema responden a la terapia intermitente, es decir, la administración en días alternos o de 3 a 5 días a la semana. Con un programa intermitente, es menos probable que ocurra una respuesta excesiva y el desequilibrio de electrolitos no deseado resultante.

Hipertensión: la dosis inicial en adultos es de 12.5 mg diarios administrados como una dosis única. La dosis puede aumentarse a 50 mg al día, administrada en una o dos dosis divididas. Las dosis superiores a 50 mg a menudo se asocian con reducciones marcadas del potasio sérico. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg.

Por lo general, los pacientes no requieren dosis superiores a 50 mg de hidroclorotiazida al día cuando se usan concomitantemente con otros agentes antihipertensivos.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min). 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.

### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de media a moderada. 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.

### 4.3. Contraindicaciones

Hidroclorotiazida no debe tomarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida, sulfonamidas o a alguno de los excipientes. Anuria.
- Insuficiencia renal grave (insuficiencia renal con oliguria o anuria, aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, creatinina sérica superior a 1,8 mg / 100 ml.)
- Glomerulonefritis aguda.
- Insuficiencia hepática grave (coma hepático y precoma hepático).
- Ictericia en niños.
- Trastornos severos del balance hidroelectrolítico (ej. Hipopotasemia, hiponatremia, hipovolemia, hipercalcemia.)
- Hiperuricemia sintomática (pacientes con gota en el historial), gota.

### 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

En la insuficiencia renal progresiva, el tratamiento con hidroclorotiazida debe detenerse o suspenderse. La hidroclorotiazida puede comenzar o precipitar la azotemia. Debe utilizarse con

precaución en pacientes con insuficiencia renal grave para evitar efectos tóxicos o acumulativos. Si se produce un aumento de la azotaemia y la oliguria durante el tratamiento de la enfermedad renal progresiva grave, debe suspenderse el diurético.

#### 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 prerrenal (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, en pacientes que muestran síntomas de enfermedad coronaria cardiaca, 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.

#### Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrática resultando en miopía transitoria aguda y 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.

El litio generalmente no debe administrarse con diuréticos.

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

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Cuando se usa hidroclorotiazida en el embarazo o en mujeres en edad fértil, los beneficios potenciales del medicamento deben compararse con los posibles peligros para el feto. Estos peligros incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas que hayan ocurrido en el adulto.

El uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas con o sin edema leve no está indicado.

#### Lactancia

Las tiazidas se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender la hidroclorotiazida.

#### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos para hidroclorotiazida. En estudios realizados en animales, hidroclorotiazida no tuvo efectos sobre la fertilidad.

#### 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.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Uso concomitante no recomendado

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

#### Litio

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

#### Usos concomitantes que requieren precaución

Otros diuréticos, medicamentos para disminuir la presión arterial, betabloqueantes, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores, alcohol. El efecto Antihipertensivo de hidroclorotiazida puede intensificarse mediante la aplicación simultánea con estos medicamentos. Adicionalmente, puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática con el uso concomitante con alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos.

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

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

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

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

### Glucósidos cardiacos

Si se produce como efecto adverso durante el tratamiento con diuréticos hipopotasemia o hipomagnesemia, puede aumentarse la toxicidad de los glicósidos cardiacos y producirse arritmias en pacientes tratados también con glucósidos digitálicos.

Se recomienda la monitorización de electrolitos y corregir cualquier desequilibrio.

### Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina)

Los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia.

Por este motivo, la hidroclorotiazida presenta interacciones con todos los antidiabéticos, ya sean orales o insulínicos, con la correspondiente pérdida del control de la diabetes. Por tanto, los pacientes diabéticos que inicien un tratamiento con hidroclorotiazida deberán monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre y ajustar de manera adecuada las dosis de antidiabéticos.

### Metformina

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

### Alopurinol

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

### Amantadina

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

### Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfpirazona y alopurinol):

Puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede aumentar el nivel de ácido úrico en la sangre. Puede ser necesario incrementar la dosis de

probenecid o sulfinpirazona. La coadministración de tiazidas puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

#### Citostáticos (p.ej., ciclofosfamida y metrotexato)

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

#### Relajantes músculo-esqueléticos de tipo curare

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

#### Anticolinérgicos (p.ej., atropina y biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

#### Resinas de colestiramina y de colestipol

La absorción de diuréticos tiazídicos se reduce debido a colestiramina o resinas de intercambio iónico.

Colestipol puede retrasar o reducir la absorción de hidroclorotiazida cuando se administran conjuntamente ya que puede mostrar una fuerte afinidad por los aniones distintos de los ácidos biliares.

#### Medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico

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

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

#### Carbamazepina

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

#### Quinidina

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

### Tetraciclinas

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

### Vitamina D

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

### Ciclosporina

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

### Sales de calcio

El uso concomitante con diuréticos tiazídicos puede dar lugar a hipercalcemia debido a un aumento en la reabsorción tubular de calcio disminuyendo la secreción urinaria. En caso que se prescriban suplementos de calcio, deben monitorearse los niveles de calcio y la dosis del mismo debe ser ajustada según sea necesario.

### Betabloqueantes y diazóxido

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

### Metildopa

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

### Aminas presoras (ej. Adrenalina)

Existe una posible disminución en la respuesta a las aminas presoras pero no es suficiente para excluir su uso.

### Anticoagulantes orales

Las tiazidas pueden antagonizar el efecto de los anticoagulantes orales.

### Medios de contraste yodados

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un mayor riesgo de falla renal aguda, especialmente con altas dosis del producto yodado.

### Pruebas de laboratorio

Las tiazidas pueden disminuir los niveles de yodo conjugados con proteínas séricas sin signos de alteraciones de la tiroides. Debe suspenderse el tratamiento con hidroclorotiazida antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Debido a los efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea.

#### 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.

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

##### *Embarazo*

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. La experiencia en animales no es suficiente.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de Hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser usada en el edema gestacional, hipertensión gestacional o en la Preeclampsia, debido al riesgo que el volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria disminuyan, sin ningún efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en los supuestos excepcionales en los que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

##### *Lactancia*

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

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

La disminución de la presión sanguínea, especialmente al principio del tratamiento, puede afectar el desempeño en actividades que requieran aumento de la atención, coordinación motora y toma rápida de decisiones.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo

de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitopenia.
	Poco frecuente	Leucopenia
	Muy rara	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia aplásica, anemia hemolítica, anemia hemolítica inmune debido a la formación de anticuerpos contra hidroclorotiazida durante la administración concomitante con metildopa.
Trastornos del sistema Inmunológico	Rara	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy Frecuente	Hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia e hipercalcemia; hiperglucemia y glucosuria en pacientes sin problemas metabólicos y personas con diabetes mellitus latente o manifiesta o en pacientes con hipopotasemia; hiperuricemia, resultando de la gota aguda en pacientes predispuestos; elevaciones de los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos)
	Muy rara	Alcalosis hipoclorémica
	Frecuencia no conocida	Agravamiento de la diabetes en pacientes con diabetes mellitus manifiesta, manifestación de una diabetes mellitus latente, hipomagnesemia.
Trastornos psiquiátricos	Rara	Desórdenes del sueño, depresión
Trastorno del sistema nervioso	Rara	Parestesia, dolor de cabeza, mareos, embotamiento
	No conocida	Síncope, confusión
Trastorno oculares	Poco frecuentes	Desórdenes visuales (p.ej., visión borrosa, xantopsia), deterioro de la secreción de

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	Frecuencia no conocida	lágrimas, agravamiento de la miopía Glaucoma de ángulo cerrado agudo y / o miopía aguda
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con diuréticos a dosis altas (que puede agravarse por el alcohol, anestésicos o sedantes).
	Rara	Arritmias (bradicardia)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Vasculitis (en casos aislados vasculitis necrotizantes).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Dificultad respiratoria, neumonía intersticial aguda.
	Muy raras	Edema pulmonar con shock, debido probablemente a una reacción alérgica.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Pérdida de apetito, desórdenes gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea, calambres y dolor abdominal), dolor en abdomen superior.
	Rara	Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Pancreatitis, hiperamilasemia, ictericia (colestasis intrahepática), colecistitis.
	Frecuencia no conocida	En pacientes con colelitiasis pre-existente y colestasis aguda puede desarrollarse ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, prurito, eritema, exantema fotoalérgico, púrpura, urticaria, fotosensibilidad)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (CPNM) y cáncer de labios
	Muy Rara	Vasculitis necrotizante (vasculitis) y necrólisis epidérmica tóxica, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso - Reacciones como, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Glucosuria
	Frecuentes	Elevación reversible de la creatinina sérica y urea
	Poco frecuentes	Nefritis intersticial
Trastorno del aparato reproductor	Poco frecuentes	Impotencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre medicamentosa
	No conocida	Sed, fatiga

#### 4.9. Sobredosis

Una sobredosis puede causar potenciación de los efectos adversos.

##### Síntomas de intoxicación

Los síntomas que pueden darse tras la ingesta son la pérdida aguda de líquidos, síntomas gastrointestinales, poliuria u oliguria, mareos y alteración de la conciencia. Como resultado de hipopotasemia grave: debilidad muscular, fatiga, trastornos de concentración, embotamiento, arritmias cardíacas, hipotensión y coma. Como resultado de hiponatremia aguda: agitación, dolor de cabeza, dolor o calambres, y convulsiones.

##### Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento consiste en la inducción de vómitos, administración repetida de carbón activado. Lavado gástrico, cuando sea necesario (sólo es útil poco después de la Ingesta). Mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos. Suplementos de potasio, cuando sea Necesario. Además tratamiento sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos.

Código ATC: C03 AA03: Hidroclorotiazida.

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

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

La diuresis inducida por las tiazidas inicialmente resulta en una disminución en el volumen de plasma, el volumen cardiaco minuto y la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. El efecto hipotensor se sigue mantenido con la continuación de la medicación, probablemente como resultado de la disminución de la resistencia periférica; el volumen cardiaco minuto vuelve al valor original y el volumen de plasma sigue siendo algo inferior.

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

En monoterapia, hidroclorotiazida, al igual que otros diuréticos, parece producir un buen efecto en torno al 40-50% de los pacientes, en general, las personas de edad avanzada y las personas de raza negra parecen responder bien a los diuréticos como tratamiento primario. En tratamiento Combinado con otros agentes antihipertensivos el efecto de disminución de la presión arterial Aumenta. En una gran proporción de pacientes que presenta una respuesta insatisfactoria a la monoterapia, se puede lograr de esta manera una disminución adicional de la presión arterial adicional.

Los diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida reducen la excreción de Ca<sup>+</sup>, éstos se utilizan con el fin de prevenir la recurrencia de cálculos renales de oxalato cálcico en pacientes con hipercalcemia idiopática normocalcémica.

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

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción*

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

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

### *Distribución*

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

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

### *Eliminación*

Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de eliminación promedio de 9,5 a 13 horas en la fase terminal de eliminación. Dentro de las 72 horas, el 60-80% de la dosis oral se excreta

en la orina, el 95% en forma inalterada y alrededor del 4% en forma de hidrolisato-2-amino-4-cloro-m-benceno disulfonamida (ACBS). Hasta el 24% de una dosis oral se excreta en las heces y una cantidad insignificante se excreta a través de la bilis.

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

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Toxicidad aguda*

La experiencia en animales de toxicidad aguda no revela una sensibilidad especial a la hidroclorotiazida.

#### *Toxicidad crónica/subcrónica*

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

#### *Carcinogénesis, mutagénesis*

Los informes relacionados con la mutagénesis in vitro e in vivo para los genes y mutaciones cromosómicas mostraron resultados negativos. Las experiencias en ratas y ratones con hidroclorotiazida no revelan elevaciones relevantes de cantidad de tumores en los grupos tratados.

#### *Deterioro de la fertilidad*

Informes demuestran que en animales la hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sin embargo, en ratas, ratones y conejos no hay efectos teratogénicos.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Compress Genfar (Celulosa microcristalina tipo 101, lactosa monohidratada, almidón de maíz, povidona K 30, agua purificada\*), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina tipo 102, estearato de magnesio.

\*Se evapora durante el proceso.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

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

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

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

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

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

Hidroclorotiazida tableta de 25 mg:

Caja por 10,30, 50, 100, 200, 300, 500,600, y 900 tabletas en blíster de PVC transparente/aluminio por 10 tabletas C/U

Hidroclorotiazida tableta de 50 mg:

Caja de cartón por 30, 50, 100, 200, 300, 600 y 900 tabletas en blíster PVC transparente/aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

## **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

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

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

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

23 de noviembre de 2018

## 10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/79425/FT\\_79425.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/79425/FT_79425.pdf)

Consultada el 06 de noviembre del 2015

Sanofi group, Hydrochlorothiazide, Company Core Safety Information, Version: 01, 08 Dic 2016.

Sanofi group, Hydrochlorothiazide, Company Core Safety Information, Version: 02, 11 oct 2018.