

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Idroclorotiazide Aurobindo 25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 54,250 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse non rivestite di colore da bianco a quasi bianco, rotonde (6,4 mm), piatte con i bordi smussati, con impresso "HC 25" su un lato e linea di rottura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Idroclorotiazide Aurobindo è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Edemi di origine cardiaca o renale.
- Edemi di origine epatica, solitamente in combinazione con un diuretico risparmiatore di potassio.
- Ipertensione arteriosa.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Per uso orale.

Come con tutti gli altri diuretici, il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile. Questa dose deve essere aggiustata in base alla risposta di ciascun paziente per ottenere il massimo beneficio terapeutico riducendo al minimo gli effetti indesiderati. La dose giornaliera di Idroclorotiazide Aurobindo può essere somministrata in dose singola o divisa in due dosi, con o senza cibo.

##### Edemi

La dose iniziale è compresa tra 50 e 100 mg / die, fino ad un massimo di 200 mg / die. La dose efficace più bassa dovrebbe essere identificata mediante titolazione e somministrata solo per periodi limitati.

La dose di mantenimento è compresa tra 25 mg e 50 mg / die o a giorni alterni.

##### Ipertensione arteriosa

Le dosi attualmente raccomandate nell'ipertensione arteriosa sono 12,5 o 25 mg / die.

Per una data dose, l'effetto massimo si ottiene entro 3-4 settimane. Se la pressione arteriosa non è sufficientemente ridotta con una dose di 25 mg / die, si raccomanda il trattamento combinato con un altro farmaco antipertensivo. La deplezione e / o il volume di sodio devono essere corretti prima di usare l'idroclorotiazide in associazione con un ACE-inibitore, un antagonista dell'angiotensina II o un inibitore diretto della renina. Altrimenti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

Idroclorotiazide Aurobindo è controindicata nei pazienti con anuria e con grave compromissione renale.

### *Compromissione epatica*

Per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2) non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale.

Idroclorotiazide Aurobindo deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.4).

### *Anziani (65 anni e oltre)*

Nel trattamento di pazienti anziani, occorre prestare attenzione alle possibili restrizioni alla funzione renale.

### *Grave scompenso cardiaco*

Nei pazienti con scompenso cardiaco grave, il riassorbimento dell'idroclorotiazide può essere molto limitato.

### *Popolazione pediatrica*

Non c'è esperienza nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, l'idroclorotiazide non deve essere somministrata a bambini e adolescenti.

## **Modo di somministrazione**

La(e) compressa(e) deve essere presa con una quantità sufficiente di liquido.

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento è illimitata e dipende dal tipo e dalla gravità della malattia. Dopo un trattamento a lungo termine, la terapia con idroclorotiazide deve essere sospesa gradualmente.

## **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Anuria
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### *Cancro della pelle non melanoma*

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

### **Avvertenze speciali**

L'idroclorotiazide non è generalmente raccomandato nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con un singolo rene funzionante o con ipokaliemia.

L'idroclorotiazide è una sulfonamide. La possibilità di cross-reattività, in particolare con altri antibatterici tra cui sulfonamidi, è teorica e non confermata clinicamente.

#### Compromissione epatica

I tiazidici, come altri diuretici, possono indurre squilibrio elettrolitico, encefalopatia epatica o sindrome epatorenale quando vengono usati per trattare l'ascite cirrotica. L'idroclorotiazide deve essere usata con cautela in particolare nei pazienti con grave danno epatico.

Sono state riportate reazioni di fotosensibilità con l'uso di diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione di fotosensibilità il trattamento deve essere interrotto. Se la ri-somministrazione del trattamento è indispensabile, le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali dovrebbero essere protette.

#### **Precauzioni per l'uso**

##### Squilibrio elettrolitico

###### *Sodio sierico*

I livelli sierici di sodio devono essere monitorati prima del trattamento e successivamente a intervalli regolari.

I diuretici tiazidici possono causare iponatremia o esacerbazione di iponatremia pre-esistente. Nei soggetti con una diminuzione significativa del sodio sierico e / o una riduzione significativa del volume di sodio, come osservato nei pazienti che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi in rari casi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con idroclorotiazide.

Una diminuzione del sodio plasmatico può inizialmente essere asintomatica, il monitoraggio regolare è essenziale e deve essere più frequente nelle popolazioni a rischio come gli anziani e ancor più nei pazienti malnutriti e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Il monitoraggio è particolarmente importante nei pazienti con ascite come conseguenza della cirrosi epatica e nei pazienti con edema a causa della sindrome nefrosica.

Sono stati osservati casi isolati di iponatriemia accompagnati da sintomi neurologici (nausea, disorientamento crescente, apatia). I tiazidici devono essere utilizzati solo dopo la normalizzazione di qualsiasi esistente deplezione di sodio e / o volume. Altrimenti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico.

###### *Potassio sierico*

I diuretici tiazidici possono anche portare a ipokaliemia o esacerbazione di una pre-esistente ipopotassiemia. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con una malattia che può causare una significativa perdita di potassio, come ad esempio una malattia renale con perdita di sali o disturbi della funzionalità renale di origine prerenale (cardiogenici).

Il rischio di insorgenza di ipokaliemia (< 3,5 mmol / l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni a rischio, ad es. pazienti anziani e / o malnutriti e / o polimedicali, pazienti cirrotici con edema e ascite, pazienti con malattia coronarica o insufficienza cardiaca. Infatti, in questi casi l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca della digitale e il rischio di problemi del ritmo cardiaco.

Anche i pazienti con un intervallo QT lungo su un ECG sono a rischio, sia che l'origine sia congenita o dovuta a farmaci. L'ipokaliemia (come con la bradicardia) agisce quindi come un fattore che induce gravi aritmie, in particolare torsioni di punta, potenzialmente fatali, specialmente in presenza di bradicardia.

Il trattamento con diuretici tiazidici deve essere iniziato solo dopo la correzione dell'ipokaliemia e la concomitante ipomagnesiemia.

La concentrazione sierica di potassio deve essere determinata durante la settimana che segue l'inizio del trattamento.

Successivamente, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico. L'equilibrio elettrolitico, in particolare quello di potassio, deve essere monitorato in tutti i pazienti che assumono diuretici tiazidici.

Con il trattamento a lungo termine, la concentrazione sierica di potassio deve essere determinata all'inizio del trattamento. Un controllo a 3-4 settimane può essere previsto in base ai fattori di rischio. Infine si devono raccomandare controlli regolari soprattutto nei pazienti a rischio.

#### *Acido urico*

Come con altri diuretici, l'idroclorotiazide può aumentare la concentrazione sierica di acido urico, a causa della riduzione della sua escrezione nelle urine, e di conseguenza promuovere l'iperuricemia o l'aggravamento di una iperuricemia esistente. Questo può scatenare attacchi di gotta in pazienti sensibili. La dose deve essere aggiustata in base ai livelli sierici di acido urico.

#### Effetti metabolici

##### *Calcio sierico*

I diuretici tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un leggero aumento transitorio dei livelli sierici di calcio in assenza di noti disturbi del metabolismo del calcio. L'idroclorotiazide deve essere usata con cautela nei pazienti con ipercalcemia e deve essere somministrata solo dopo la correzione di qualsiasi ipercalcemia preesistente. L'idroclorotiazide deve essere interrotta se si verifica ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento con diuretici tiazidici. L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo nascosto. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire i test di funzionalità paratiroidea.

##### *Glucosio sierico e livelli di lipidi*

I diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono ridurre la tolleranza al glucosio e aumentare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi. In pazienti diabetici possono essere necessari aggiustamenti della dose di insulina o agenti ipoglicemizzanti orali.

##### *Funzione renale e diuretici*

I diuretici tiazidici sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o solo lievemente compromessa (valutata, ad esempio, calcolando la clearance della creatinina dalla creatinina sierica). Negli anziani, il valore di clearance della creatinina deve essere aggiustato in base all'età, al peso e al sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft, ad esempio:

$$CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatinina sierica}$$

con:

- l'età in anni,
- il peso in kg
- la creatinina in micromol / l.

Questa formula è valida per il maschio anziano e dovrebbe essere corretta per le donne moltiplicando il risultato per 0,85.

L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all'inizio del trattamento, porta ad una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può comportare un aumento dell'urea ematica e della creatinina. Questa compromissione della funzione renale transitoria può peggiorare la compromissione renale preesistente.

##### *Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o di dolore oculare e in genere si verificano da poche ore fino a settimane dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il più rapidamente possibile. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione trattamenti medici o chirurgici immediati, se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono comprendere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

## Altro

### *Combinazioni antipertensive*

Si consiglia di ridurre la dose in combinazione con altri anti-ipertensivi, almeno inizialmente.

L'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori, degli antagonisti dell'angiotensina II o degli inibitori della renina è potenziato da un trattamento che aumenta l'attività reninica plasmatica (diuretici).

Si consiglia cautela quando un ACE-inibitore, un antagonista dell'angiotensina II o un inibitore diretto della renina viene somministrato in concomitanza con l'idroclorotiazide, in particolare nei pazienti con grave deplezione di sodio e / o volume.

### *Test anti-doping*

L'idroclorotiazide potrebbe produrre un risultato analitico positivo in un test anti-doping.

### *Altro*

Lupus eritematoso: esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico sono stati segnalati con l'uso di diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide.

Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili nei pazienti con allergie e asma.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5.

## **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono causare un'interazione con l'idroclorotiazide:

### *Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio*

L'ipokaliemia è un fattore predisponente per i disturbi del ritmo cardiaco (in particolare torsione di punta) e per aumentare la tossicità di alcuni farmaci, come la digossina. Pertanto, i medicinali che possono causare ipokaliemia sono coinvolti in molte interazioni. Diuretici che abbassano il potassio, da soli o in combinazione; lassativi stimolanti; glucocorticoidi; il tetracosactide e l'amfotericina B (via IV).

### *Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio*

Alcuni farmaci causano spesso iponatriemia. Diuretici, desmopressina, inibitori del riassorbimento della serotonina, antidepressivi, carbamazepina e oxcarbazepina. La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iponatriemia.

### *Uso concomitante non raccomandato:*

#### *Litio:*

Aumento dei livelli sierici di litio con segni di sovradosaggio di litio, come in una dieta priva di sale (diminuzione dell'escrezione urinaria di litio).

Se questa combinazione risulta necessaria, i livelli sierici di litio devono essere monitorati attentamente e la dose di litio deve essere aggiustata.

### *Uso concomitante che richiede attenzione:*

#### *Acido acetilsalicilico*

Per le dosi antinfiammatorie dell'acido acetilsalicilico ( $\geq 1$  g per dose e / o  $\geq 3$  g al giorno) o per dosi analgesiche o antipiretiche ( $\geq 500$  mg per dose e / o  $< 3$  g al giorno):

Insufficienza renale acuta in pazienti disidratati con ridotta filtrazione glomerulare secondaria alla diminuzione della sintesi della prostaglandina renale. Inoltre, riduzione dell'effetto antipertensivo. Idratare il paziente e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

### *Medicinali antinfiammatori non steroidei*

Insufficienza renale acuta nei pazienti a rischio (anziani e / o disidratati) a causa della ridotta filtrazione glomerulare (inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie dovute a farmaci antinfiammatori non steroidei). In aggiunta, riduzione dell'effetto antipertensivo.

Idratare il paziente e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

#### *Carbamazepina*

Rischio di iponatremia sintomatica. Monitoraggio clinico e biologico. Se possibile, usare un'altra classe di diuretici.

#### *Resine chelanti*

Le resine chelanti possono ridurre l'assorbimento intestinale e l'efficacia di altri medicinali assunti contemporaneamente. In generale, la resina deve essere presa lontano dagli altri medicinali, con un intervallo di oltre 2 ore, se possibile.

#### *Digitale*

L'ipokaliemia aumenta gli effetti tossici della digitale.

Correggere in anticipo qualsiasi ipokaliemia ed eseguire il monitoraggio clinico, elettrolitico ed elettrocardiografico.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio (da soli o in combinazione)*

Questa combinazione, utile per alcuni pazienti, non esclude il verificarsi di ipokaliemia o, in particolare in caso di insufficienza renale e diabete, di iperkaliemia.

Monitorare il potassio sierico, possibilmente ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

#### *(ACE) Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonista dell'angiotensina II*

Rischio di ipotensione improvvisa e / o insufficienza renale acuta quando si inizia o si aumenta la dose di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II in caso di preesistente carenza di sodio.

Nell'ipertensione arteriosa, quando un precedente trattamento diuretico porta a deplezione del sale, si deve:

- interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'antagonista dell'angiotensina II o con l'ACE-inibitore e successivamente reintrodurre un diuretico che abbassi il potassio, se necessario;
- oppure somministrare dosi iniziali più basse dell'antagonista dell'angiotensina II o dell'ACE-inibitore e aumentare gradualmente il dosaggio.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, iniziare con una dose molto bassa di ACE-inibitore o antagonista dell'angiotensina II, possibilmente dopo aver diminuito la dose del diuretico concomitante.

In tutti i casi, la funzionalità renale (creatinina sierica) deve essere monitorata durante le prime settimane di trattamento con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

*Medicinali che possono causare torsioni di punta (amiodarone, amisulpride, arsenico, artemololo, cloroquina, clorpromazina, citalopram, ciamemazina, difemanile, disopiramide, dofetilide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidolo, eritromicina, escitalopram, flupentixolo, flufenazina, alofantrina, aloperidolo, idrochinidina, idrossizina, ibutilide, levofloxacina, levomepromazina, lumefantrina, mequitazina, metadone, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, pimozide, pipamperone, piperachina, pipotiazina, prucalopride, chinidina, sotalolo, spiramicina, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandetanib, vincamina, zuclopentixolo).*

Aumento del rischio di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta.

Correggere l'eventuale ipopotassiemia prima di somministrare il medicinale ed eseguire il monitoraggio clinico, elettrolitico ed elettrocardiografico.

#### *Altri medicinali che abbassano i livelli di potassio*

Aumento del rischio di ipopotassiemia. Monitoraggio del potassio sierico con aggiustamento se necessario.

#### *Mezzo di contrasto iodato*

Nei casi di disidratazione causata da diuretici c'è un maggior rischio di compromissione della funzionalità renale acuta, specialmente con alte dosi di mezzo di contrasto iodato.  
Reidratazione prima della somministrazione del prodotto iodato.

#### Combinazioni da prendere in considerazione

*Alfa-bloccanti per problemi urologici (alfuzosina, doxazosina, prazosina, silodosina, tamsulosina, terazosina)*

L'effetto ipotensivo è aumentato. Maggior rischio di ipotensione ortostatica.

#### *Antiipertensivi alfa-bloccanti*

Effetto ipotensivo. Maggior rischio di ipotensione ortostatica.

#### *Farmaci che causano ipotensione ortostatica*

Oltre agli antiipertensivi, molti altri farmaci possono causare ipotensione ortostatica. Soprattutto nitrati, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, alfa-bloccanti per problemi urologici, antidepressivi triciclici e fenotiazine, agonisti della dopamina, levodopa, baclofen, amifostina,...

Aumento del rischio di ipotensione, in particolare ipotensione ortostatica.

#### *Calcio*

Rischio di ipercalcemia a causa della ridotta escrezione urinaria di calcio.

#### *Ciclosporina*

Rischio di aumento della creatinina senza variazioni dei livelli ematici di ciclosporina, anche in assenza di deplezione del sodio. Inoltre rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

#### *Derivati di nitrati*

Aumento del rischio di ipotensione, in particolare ipotensione ortostatica.

4.6.

## **Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sull'uso dell'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre di gravidanza. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso dell'idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nel trattamento dell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

### Allattamento

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

L'uso di idroclorotiazide durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se idroclorotiazide viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

### Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità umana per idroclorotiazide. In studi animali idroclorotiazide non ha effetti sulla fertilità e sul concepimento (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Idroclorotiazide Aurobindo non altera o altera in modo limitato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Questo deve essere tenuto in considerazione soprattutto all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene aumentato, quando il farmaco viene sostituito o quando assunto in combinazione con l'alcol.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse di seguito sono classificate, se del caso, secondo la classificazione per organi e sistemi e la frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

<b>Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)</b>	
Non nota	Cancro della pelle non melanoma (carcinoma a cellule basali e carcinoma a cellule squamose)
<b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>	
Raro	Trombocitopenia (talvolta con porpora)
Molto raro	Depressione del midollo osseo, anemia emolitica, leucopenia, agranulocitosi
Non nota	Anemia aplastica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Ipokaliemia, aumento del livello dei lipidi nel sangue
Comune	Iperuricemia, ipomagnesiemia, iponatremia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia e glicosuria, peggioramento del diabete metabolico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Raro	Disturbi del sonno, depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Raro:	Mal di testa, capogiro, parestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro	Compromissione della visione
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale
<b>Patologie cardiache</b>	
Raro	Aritmie
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema polmonare)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea, diminuzione dell'appetito, nausea e vomito
Raro	Disturbi addominali, costipazione
Molto raro	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Colestasi intraepatica, ittero

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Raro	Reazioni da fotosensibilità
Molto raro	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica
Non nota	Eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Spasmo muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Compromissione renale acuta
Non nota	Problemi alla funzionalità renale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Impotenza
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non nota	Astenia, febbre

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Carcinoma cutaneo non melanoma: in base ai dati disponibili degli studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e NMSC (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9. Sovradosaggio

##### Sintomi

I sintomi di sovradosaggio acuto e cronico dipendono dall'entità della perdita di liquidi ed elettroliti.

In casi evidenti di perdita di liquidi ed elettroliti, il sovradosaggio può portare sete, debolezza, capogiri, vomito, dolore muscolare e crampi muscolari (ad esempio crampi al polpaccio), mal di testa, tachicardia, ipotensione e ipotensione ortostatica. La disidratazione e l'ipovolemia possono causare emocoagulazione, convulsioni, letargia, confusione, collasso e insufficienza renale acuta. Possono verificarsi disturbi elettrolitici con aritmie.

L'ipokaliemia può causare affaticamento, debolezza muscolare, parestesia, paresi, apatia, meteorismo e stitichezza o aritmie. Grave perdita di potassio può causare ileo paralitico o perdita di coscienza e coma ipokalaemico.

##### Trattamento

Il trattamento con idroclorotiazide deve essere interrotto immediatamente quando si verificano sintomi di sovradosaggio.

Dopo un recente sovradosaggio, è possibile tentare di ridurre l'assorbimento sistemico di idroclorotiazide mediante eliminazione primaria del farmaco (emesi indotta, lavaggio gastrico) o riducendo il riassorbimento (carbone attivo).

I segni vitali devono essere monitorati. Inoltre, l'equilibrio idrico ed elettrolitico, nonché il metabolismo acido-base e la glicemia devono essere controllati regolarmente. Deve essere eseguita l'analisi clinica delle urine. Deviazioni dai valori normali dovrebbero essere corretti.

Misure terapeutiche

- in caso di ipovolemia: sostituzione del volume
- in caso di ipokaliemia: sostituzione di potassio
- in caso di collasso: posizione di Trendelenburg, terapia d'urto, se necessario.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici tiazidici, codice ATC: C03A A03

#### Meccanismo di azione

L'idroclorotiazide è un diuretico benzotiadiazinico.

I diuretici tiazidici esercitano la loro azione principalmente dalla parte distale del tubulo renale inibendo il riassorbimento di NaCl (mediante antagonismo del trasportatore NaCl).

La maggiore quantità di Na<sup>+</sup> e acqua nel dotto di raccolta e / o l'aumento della velocità di filtrazione portano ad un aumento della secrezione e dell'escrezione di K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>.

L'inibizione del riassorbimento di NaCl causa anche una stimolazione indiretta del riassorbimento di Ca<sup>2+</sup>.

L'effetto diuretico e natriuretico diventa evidente 1-2 ore dopo la somministrazione orale di idroclorotiazide, raggiungendo il picco dopo 4-6 ore e può durare per 10-12 ore.

La diuresi indotta da tiazidici inizialmente provoca una diminuzione del volume plasmatico, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone può essere attivato. L'effetto ipotensivo viene mantenuto quando il medicinale viene continuato, probabilmente come risultato della diminuzione della resistenza periferica; la gittata cardiaca ritorna al livello basale, il volume plasmatico rimane un po' più basso e l'attività plasmatica della renina può essere aumentata.

L'idroclorotiazide non è efficace nei pazienti con compromissione renale cronica (clearance della creatinina < 30 mL/min e / o siero-creatinina superiore a 1,8 mg/100 ml).

#### Iperensione

Con l'uso a lungo termine, l'effetto antipertensivo dell'idroclorotiazide è dose-dipendente, nella maggior parte dei pazienti, tra 12,5 e 50-75 mg / die.

L'effetto terapeutico dell'idroclorotiazide rimane stabile oltre una certa dose, mentre le reazioni avverse continuano ad aumentare. Se il trattamento è inefficace, l'aumento della dose al di sopra della dose raccomandata è scarsamente tollerato e, da un punto di vista terapeutico, è raramente necessario (vedere paragrafo 4.2).

Nel diabete insipido nefrogenico, l'idroclorotiazide diminuisce il volume delle urine e ne aumenta l'osmolalità.

Carcinoma cutaneo non melanoma: in base ai dati disponibili degli studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e NMSC. Uno studio ha incluso una popolazione di 71.533 casi di BCC e su 8.629 casi di SCC equivalenti a 1.430.833 e 172.462 controlli di popolazione, rispettivamente. L'uso elevato di HCTZ (≥ 50.000 mg cumulativo) è stato associato a un OR aggiustato di 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) per BCC e 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per SCC. È stata osservata una chiara relazione cumulativa di risposta alla dose sia per BCC che per SCC. Un altro studio ha mostrato una possibile associazione tra cancro del labbro (SCC) ed esposizione a HCTZ: 633 casi di cancro al labbro sono stati abbinati a 63.067 controlli di popolazione, utilizzando una strategia di campionamento a rischio. Una relazione cumulativa dose-risposta è stata dimostrata con un OR corretto (IC 95%: 1.7-2.6) aumentato a OR 3.9 (3.0-4.9) per uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7.7 (5.7-10.5) per il più alto dose cumulativa (~ 100.000 mg) (vedere anche paragrafo 4.4).

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'idroclorotiazide viene assorbita rapidamente (T<sub>max</sub> circa 2 ore). L'aumento dell'AUC medio è lineare e dose proporzionale all'interno dell'intervallo terapeutico.

Variazioni nell'assorbimento a causa del digiuno o dell'assunzione di cibo hanno un significato clinico limitato. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta di idroclorotiazide è del 70%.

L'assorbimento di idroclorotiazide è ridotto nei pazienti che soffrono di insufficienza cardiaca.

La somministrazione continua non altera il metabolismo dell'idroclorotiazide. Dopo 3 mesi di trattamento con una dose giornaliera di 50 mg di idroclorotiazide, l'assorbimento, l'eliminazione o l'escrezione sono simili a quelli osservati durante il trattamento a breve termine.

### Distribuzione

L'idroclorotiazide si accumula negli eritrociti e raggiunge una concentrazione massima circa 4 ore dopo la somministrazione orale. Dopo 10 ore la concentrazione negli eritrociti è circa tre volte superiore rispetto a quella nel plasma. È stato segnalato un legame con le proteine plasmatiche di circa il 40-70% e il volume apparente di distribuzione può essere stimato a 4-8 l/kg.

L'emivita è molto variabile da un soggetto all'altro ed è compresa tra 6 e 25 ore.

### Biotrasformazione ed eliminazione

L'idroclorotiazide viene eliminata dal plasma principalmente come farmaco immodificato, con un'emivita di circa 6 - 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Entro 72 ore, il 60-80% di una singola dose orale viene escreto nelle urine, il 95% in forma invariata e il 4% come idrolizzato 2-ammino-4-cloro-m benzenedisulfonamide (ABCS). Fino al 24% della dose orale viene escreto nelle feci e una quantità trascurabile viene eliminata attraverso la bile.

Nei pazienti con insufficienza renale e insufficienza cardiaca il tasso di escrezione urinaria è ridotto e l'emivita di eliminazione è aumentata. Lo stesso accade negli anziani, con un ulteriore aumento della concentrazione plasmatica massima.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sebbene in alcuni modelli sperimentali sia stata trovata evidenza equivoca di un effetto genotossico o cancerogeno, l'estesa esperienza umana con idroclorotiazide non ha dimostrato un'associazione tra il suo uso e un aumento delle neoplasie.

L'idroclorotiazide non è teratogena e non ha avuto effetti sulla fertilità e sul concepimento di topi e ratti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Amido di mais  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. **Periodo di validità**

3 anni.

### 6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### Confezioni blister:

Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Confezioni flacone HDPE:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Idroclorotiazide Aurobindo è commercializzato in confezioni blister PVC trasparente - alluminio e contenitori rotondi in HDPE bianco opaco chiusi con tappo a vite in polipropilene bianco opaco con batuffolo di rivestimento sigillante ad induzione. Ogni contenitore di HDPE contiene gel di silice come essiccante.

Confezioni blister da: 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 100 compresse.

Le compresse sono disponibili anche in flacone HDPE da 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

## 8. **NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

047245016 - "25 mg compresse" 20 compresse in blister PVC-AL  
047245028 - "25 mg compresse" 30 compresse in blister PVC-AL  
047245030 - "25 mg compresse" 40 compresse in blister PVC-AL  
047245042 - "25 mg compresse" 50 compresse in blister PVC-AL  
047245055 - "25 mg compresse" 60 compresse in blister PVC-AL  
047245067 - "25 mg compresse" 90 compresse in blister PVC-AL  
047245079 - "25 mg compresse" 100 compresse in blister PVC-AL  
047245081 - "25 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE

## 9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09/04/2020

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco