


**AMILORIDE CLORHIDRATO 5 mg -
HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg • Comprimidos**
**REACCIONES
ADVERSAS**

Esta asociación es usualmente bien tolerada e infrecuentemente se reportan efectos adversos clínicamente significativos. El riesgo de hiperpotasemia (niveles séricos mayores a 5,5 meq por litro) se presenta en 1 - 2 % en pacientes sanos (ver Advertencias). Reacciones adversas menores se han reportado en aproximadamente un 20 % de los casos. La relación con los efectos reportados con Amiloride solo, es incierta pero son bastante similares a los de los pacientes tratados con Hidroclorotiazida solamente. Náuseas, anorexia, dolor abdominal, flatulencia y rash leve han sido informados y probablemente estén relacionados con el Amiloride. Otras reacciones adversas presentadas son aquellas asociadas al efecto diurético, a la terapia con tiazidas y a la enfermedad que está siendo tratada con esta asociación. Los ensayos clínicos realizados no demostraron que esta asociación aumente el riesgo de aparición de reacciones adversas más que las registradas por los componentes en forma individual.

Reacciones adversas con incidencia mayor al 1 %: cefaleas, debilidad, fatiga, arritmia, náuseas, anorexia, diarrea, dolor abdominal, niveles séricos de potasio elevados (mayor a 5,5 meq/litro) (ver Advertencias), dolor en las extremidades inferiores, mareos, disnea, rash, prurito, etc.

Reacciones adversas con incidencia menor al 1 %: malestar, dolor en el pecho y espalda, síncope, taquicardia, toxicidad digital, hipotensión ortostática, angina de pecho, constipación, hemorragia gastrointestinal, desórdenes gastrointestinales, cambios en el apetito, hipo, sed, vómitos, anorexia, flatulencia, gota, deshidratación, hiponatremia sintomática (ver Precauciones), calambres, parestesia, confusión, estupor, vértigo, insomnio, depresión, nerviosismo, confusión mental, rubor, diaforesis, eritema multiforme incluyendo síndrome Stevens - Johnson, dermatitis exfoliativas incluso toxicidad epidérmica, necrólisis, alopecia, disturbios en la visión, congestión nasal, impotencia, nocturia, disuria, incontinencia, disfunción renal incluso falla renal, ginecomastia, etc.

No hay datos disponibles para evaluar la sobredosificación en humanos.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis por la combinación de Amiloride clorhidrato-Hidroclorotiazida como así tampoco de un antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de mantenimiento. La terapia debe ser discontinuada y el paciente observado cuidadosamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito y lavado gástrico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 y 4658-7777**

PRESENTACION

Envases conteniendo 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos; los tres últimos para uso hospitalario.

CONSERVACION

Conservar entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por:



Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.150
Rev. 07/98
IPPR09111

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Amiloride clorhidrato dihidrato (equiv. a 5 mg Amiloride clorhidrato anhidro).....	5,68 mg
Hidroclorotiazida.....	50,00 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Celactose 80.....	181,75 mg
Estearato de magnesio.....	2,53 mg
Amarillo ocazo L.A. (30-40 %).....	0,04 mg

**ACCION
TERAPEUTICA**

Diurético antihipertensivo que combina el efecto ahorrador de potasio del Amiloride clorhidrato con la acción natriurética de la Hidroclorotiazida.

INDICACIONES

Está indicado en aquellos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca congestiva que desarrollan hipopotasemia cuando los diuréticos tiazídicos se utilizan solos. También, en pacientes digitalizados o con arritmias cardíacas significativas.

El uso de agentes ahorradores de potasio es frecuentemente innecesario en pacientes que reciben diuréticos debido a una hipertensión sin complicaciones cuando dichos pacientes tienen una dieta normal.

Esta asociación puede utilizarse sola o con otras drogas antihipertensivas como metildopa o betabloqueantes. Como la asociación potencia la acción de estos agentes, puede ser necesario el ajuste de la dosis para prevenir una excesiva caída de la presión arterial y otros efectos indeseables.

Esta asociación de drogas no está indicada para el tratamiento inicial de edemas o hipertensión excepto en aquellos individuos en los cuales se corre el riesgo de desarrollar hipopotasemia.

**ACCION
FARMACOLOGICA**

La asociación de Amiloride clorhidrato e Hidroclorotiazida ejerce una actividad diurética y antihipertensiva (debido principalmente a la Hidroclorotiazida) mientras que la Amiloride actúa previniendo una pérdida excesiva de potasio que puede ocurrir en pacientes que reciben diuréticos tiazídicos. Gracias al Amiloride, la excreción urinaria de magnesio es menor que con diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa utilizados aisladamente.

Amiloride: es una droga ahorradora de potasio con débil acción (comparada con los diuréticos tiazídicos) natriurética, diurética y antihipertensiva. Éste tiene una acción ahorradora de potasio en pacientes que reciben diuréticos caluréticos. No es un antagonista de la aldosterona por lo que su efecto se ve aun en ausencia de aldosterona. Ejerce su acción a través de la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo espiralado distal, tubo colector cortical y en el conducto colector, disminuyendo el potencial negativo de la luz tubular y reduciendo tanto la secreción de potasio e hidrógeno como su subsecuente excreción.

Hidroclorotiazida: el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas es aun desconocido. Usualmente, no afectan la presión sanguínea normal. La Hidroclorotiazida es diurética y antihipertensiva. Esto afecta al mecanismo de reabsorción electrofónica en los túbulos renales distales. Aumenta la excreción de iones sodio y cloruro en cantidades equivalentes. La natriuresis es acompañada por algo de pérdida de potasio y bicarbonato.

FARMACOCINETICA

El comienzo de la acción diurética se da entre 1 y 2 horas tras la toma y su efecto se mantiene aproximadamente 24 horas.

Amiloride: su acción comienza aproximadamente a las 2 horas después de la toma oral, su efecto sobre la excreción electrofónica alcanza un pico en 6 a 10 horas y su acción dura aproximadamente 24 horas. Sus niveles plasmáticos picos se dan entre las 3 y 4 horas y su vida media es de 6 a 9 horas. No es metabolizado en hígado y se excreta sin cambios por vía renal. Cerca del 50 % de una dosis de 20 mg de Amiloride es excretado por la orina y un 40 % es eliminado por la materia fecal en 72 horas.

Hidroclorotiazida: tras 2 horas de una toma oral da comienzo su acción diurética, con un pico a las 4 horas y una duración de acción entre 6 y 12 horas. La Hidroclorotiazida no es metabolizada pero es eliminada rápidamente por vía renal. Su vida media varía entre 5,6 a 14,8 horas. Cruza la barrera placentaria y es excretada en la leche materna. No cruza la barrera hematoencefálica.

**POSOLOGIA - MODO
DE ADMINISTRACION**

Esta medicación debe ser administrada con las comidas. La dosis inicial usual es un comprimido por día. La dosis puede ser incrementada a 2 comprimidos por día si es necesario, no hay experiencia controlada a dosis mayores. La dosis diaria se administra habitualmente en una sola toma pero ésta también puede ser dividida. Una vez iniciada la diuresis puede ser necesario un ajuste de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hiperpotasemia: esta asociación no debe ser usada en presencia de niveles séricos de potasio elevados (mayores de 5,5 meq por litro).

Tampoco se debe administrar a pacientes que reciben otros agentes ahorradores de potasio como espironolactona o triamtereno. La suplementación de potasio ya sea en forma de medicamentos, sustitutos de la sal o dietas ricas en potasio, no debe ser utilizada. Si ello ocurre es necesario un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de potasio.

Insuficiencia renal: está contraindicado su uso en caso de anuria, insuficiencia renal aguda o crónica y evidencia de nefropatía diabética. En pacientes con evidencia de disminución de la función renal (niveles de BUN superiores a 30 mg por 100 ml de suero, niveles de creatinina superiores a 5,5 mg por 100 ml) o con diabetes mellitus, debe monitorearse los niveles séricos de BUN y creatinina. La retención de potasio asociada con el uso de un agente anticalciúrico se acentúa en presencia de una disminución de la función renal pudiendo desarrollarse rápidamente hipercalemia.

Hipersensibilidad: la asociación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al Amiloride o la Hidroclorotiazida u otras drogas derivadas de la sulfonamida.

ADVERTENCIAS

Hiperpotasemia: como con otras combinaciones de diuréticos ahorradores de potasio, puede producirse hiperpotasemia (niveles séricos de potasio superiores a 5,5 meq por litro). En pacientes con insuficiencia renal o diabetes mellitus el riesgo es alto. Dado que la hiperpotasemia es potencialmente fatal si no se la corrige, es esencial mantener cuidadosamente los niveles séricos de potasio en el paciente. Esto es así particularmente cuando se administra por primera vez este medicamento, mientras se ajusta la dosis y cuando está disminuida la función renal. Los signos o síntomas de hiperpotasemia incluyen parestesia, debilidad muscular, fatiga, parálisis facial o de las extremidades, taquicardia, shock y anomalías en el EEC. El monitoreo de los niveles séricos de potasio es importante porque habitualmente la hiperpotasemia leve no presenta un EEC anormal. Si se presenta hiperpotasemia debe discontinuarse inmediatamente la administración y corregir los niveles séricos de potasio administrando solución de bicarbonato de sodio intravenoso.

Diabetes mellitus: en pacientes diabéticos se reportó hiperpotasemia al administrarse diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo el Amiloride clorhidrato, aun en pacientes sin evidencias de nefropatía diabética. Por lo tanto, en lo posible, debe evitarse la administración de este medicamento en pacientes diabéticos; de no ser así, deben ser monitoreados permanentemente los electrolitos séricos y la función renal.

Acidosis metabólica o respiratoria: en pacientes que eventualmente puedan presentarlas como aquéllas que padecen de enfermedades cardiopulmonares o diabéticas escasamente controladas, es necesario monitorear frecuentemente el equilibrio ácido-base.

PRECAUCIONES

Hiperpotasemia: se ha observado hiperpotasemia (con niveles séricos de potasio superiores a 5,5 meq por litro) en pacientes que reciben Amiloride clorhidrato, solo o asociado a otros diuréticos, especialmente en pacientes de edad avanzada y en enfermos hospitalizados con cirrosis hepática o edema cardíaco que tenían alteraciones renales comprobadas, en estado grave o recibiendo tratamiento diurético intenso. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente en busca de signos clínicos de laboratorio y electrocardiográficos de hiperpotasemia.

Han ocurrido algunas muertes en pacientes de este tipo ya que no se debe administrar potasio adicional (ya sea en forma de un suplemento o de una dieta rica en potasio) al mismo tiempo que este medicamento, excepto en casos de hipopotasemia intensa y/o refractaria. Si se administra potasio suplementario, se recomienda vigilar cuidadosamente la concentración de potasio en el suero. **Tratamiento de la hiperpotasemia:** si aparece hiperpotasemia en el paciente que está tomando este medicamento se debe suspender inmediatamente su administración y si es necesario se deben tomar medidas activas para reducir la concentración de potasio en plasma.

Deterioro de la función renal: cuando el clearance de creatinina disminuye hasta menos de 30 ml/min., los diuréticos tiazídicos son ineficaces. Los pacientes con más de 30 mg/100 ml de nitrógeno ureico en sangre, más de 1,5 mg/100 ml de creatinina sérica o más de 60 mg/100 ml de urea en sangre total, o con diabetes mellitus, no deben recibir este medicamento sin una vigilancia cuidadosa y frecuente de las concentraciones de electrolitos en suero y del nitrógeno ureico en sangre. En presencia de daño renal, la adición de un agente inhibidor de la excreción urinaria de potasio acentúa la retención de éste y puede provocar una rápida aparición de hiperpotasemia.

Desequilibrio electrolítico: aunque la probabilidad de desequilibrio electrolítico es baja con este medicamento, se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos de desequilibrio hídrico y electrolítico, como hiponatremia, alcalosis, hipocloremia e hipomagnesemia. Como cualquier otro diurético potente, la Hidroclorotiazida puede provocar hipopotasemia, especialmente si la diuresis es brusca, cuando el tratamiento es prolongado o cuando el paciente tiene cirrosis intensa. La hipopotasemia puede favorecer o exagerar los efectos tóxicos de la digital sobre el corazón (por ej., aumento de la irritabilidad ventricular). Aunque la hiponatremia inducida por diuréticos suele ser leve y asintomática, en unos cuantos pacientes puede llegar a ser intensa y causar síntomas y en ese caso requiere atención inmediata y tratamiento apropiado. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico en ausencia de trastornos manifiestos del metabolismo del calcio. Se debe suspender la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Hiperazoemia: la Hidroclorotiazida puede precipitar o aumentar la hiperazoemia y puede tener efectos acumulativos en pacientes con deterioro de la función renal. Si durante el tratamiento de una nefropatía aumenta la hiperazoemia y la oliguria se debe suspender la administración del diurético.

Enfermedad hepática: las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues alteraciones pequeñas del equilibrio hídrico y electrolítico pueden precipitar en un coma hepático.

Trastornos metabólicos: en algunos pacientes bajo tratamiento con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o precipitarse en ataque de gota. Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antihipertensivos, incluyendo la insulina. Para reducir el riesgo de hiperpotasemia en pacientes diabéticos o con sospecha de serlo, antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se debe conocer el estado de la función renal. La administración de este medicamento se debe suspender por lo menos 3 días antes de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa. Se debe tener precaución al administrar medicamentos que disminuyen la excreción urinaria de potasio en enfermos graves que puedan presentar acidosis respiratoria o metabólica, como los que padecen enfermedades cardiopulmonares o diabetes inadecuadamente controlada. Las variaciones del equilibrio ácido-base alteran el balance extracelular - intracelular del potasio y el desarrollo de una acidosis puede acompañarse de un rápido aumento de la concentración sérica de potasio.

Interacciones medicamentosas: los siguientes medicamentos pueden actuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean al mismo tiempo que estos: alcohol, barbitúricos o narcóticos (pueden potenciar la hipotensión ortostática), antihipertensivos orales o insulina (puede ser necesario ajustar la dosificación del antihipertensivo), otros antihipertensivos (puede ser necesario reducir la dosificación de los antihipertensivos por potenciarse la acción), corticosteroides, ACTH (puede aumentar el déficit de electrolitos, en particular la hipopotasemia), aminas presoras (puede disminuir la respuesta de las aminas presoras pero no lo suficiente para impedir su uso), relajantes musculares no despolarizantes (pueden aumentar la sensibilidad al relajante muscular), litio (los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste), antiinflamatorios no esteroideos (pueden disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos).

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad: no han sido desarrollados estudios de largo alcance en animales para evaluar los efectos sobre la fertilidad, mutagénesis o carcinogénesis de esta asociación.

Embarazo - efectos teratogénicos: no está indicado el uso rutinario en embarazadas sanas con o sin edema leve, ya que se expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo y no hay pruebas satisfactorias que sean útiles en el tratamiento de ésta. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical, por lo que el empleo de este medicamento cuando exista o se sospeche la presencia de embarazo requiere evaluar los beneficios que se piensan obtener con los posibles riesgos para el feto, que incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Lactancia: debido a las serias reacciones adversas potenciales para los lactantes, debe tomarse una decisión entre interrumpir la lactancia o discontinuar la medicación tomando en cuenta la importancia de ésta para la madre.

Uso pediátrico: no se ha determinado la seguridad del uso de Amiloride clorhidrato en niños.