



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMILORIDA – HIDROCLOROTIAZIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos y ahorradores de potasio en combinación
Código ATC: C03EA.01

3.1. Farmacodinamia

Amilorida

La amilorida es un agente pirazinocarbonil-guanidina derivado con actividad diurética ahorradora de potasio y antihipertensiva débil o comparativamente menor a la de otros diuréticos (tiazidas o de asa). Se cree que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en los túbulos renales (distal y colector), dando lugar con ello a un potencial eléctrico negativo neto en el lumen tubular que impide la secreción y consecuente excreción de potasio. No inhibe competitivamente a la aldosterona y su acción diurética es independiente de la presencia de ésta. Incrementa la excreción urinaria de sodio, calcio y bicarbonato sin afectar de manera importante la de cloruro.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético del grupo de las tiazidas con actividad antihipertensiva. Afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos en el túbulo contorneado distal renal aumentando la excreción de sodio y cloruro y, como resultado, generando una reducción del volumen plasmático y un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la secreción de aldosterona que da lugar a un incremento en las pérdidas de bicarbonato y potasio urinarios y a la consecuente reducción del potasio sérico.

Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción antihipertensiva, se postula que podría ser debido, al menos en parte, a una vasodilatación arteriolar directa y a una reducción de la resistencia periférica total.

3.2. Farmacocinética

Amilorida

Tras su administración por vía oral la amilorida se absorbe en un 50% en el tracto gastrointestinal, genera un inicio de la acción diurética apreciable a las 2 horas y un efecto máximo sobre la excreción de electrolitos entre las 6 y 10 horas que persiste por hasta 24 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se distribuye ampliamente en el organismo (Vd: 5 L/kg) y los estudios *in vitro* sugieren una débil unión a proteínas plasmáticas (no se han reportado valores). En animales de experimentación se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

No sufre metabolismo y se excreta intacta en un 50% por vía renal y 40% con las heces (posiblemente como amilorida no absorbida). Su vida media de eliminación oscila entre 6 y 9 horas.

En pacientes con insuficiencia renal podría ocurrir acumulación.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se absorbe en un 50-80% en el tubo digestivo y produce un efecto diurético inicial en aproximadamente 2 horas que se hace máximo a las 4 horas y persiste por 6-12 horas.

Se une a proteínas plasmáticas en un 40-68% y exhibe un volumen de distribución aparente de 0,83-1,14 L/kg. Atraviesa la placenta y difunde en pequeñas cantidades a la leche materna.

No sufre metabolismo y se excreta en su totalidad por la orina. Su vida media de eliminación oscila entre 5 y 15 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia renal.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han realizado estudios del potencial carcinogénico de la combinación amilorida/hidroclorotiazida. En las evaluaciones individuales de cada fármaco la amilorida mostró resultados negativos en ratas y ratones. Con la hidroclorotiazida, aunque no se observó tumorigenicidad en ratas hembras y machos ni en ratones hembras, se obtuvo una evidencia dudosa y no concluyente de carcinogenicidad hepática en los ratones machos.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas con amilorida en cepas de *Salmonella typhimurium* con y sin activación microsomal (test de Ames) resultaron negativas. Con la hidroclorotiazida se reportaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en células ováricas de hámster chino, en el ensayo de células de linfoma de ratón y en el ensayo de no-disyunción en *Aspergillus nidulans*.

Los estudios de reproducción no revelaron teratogenicidad ni trastornos de la fertilidad asociados a la amilorida o a la hidroclorotiazida. Sin embargo, en los ensayos individuales con amilorida en ratas expuestas a dosis equivalentes a 5 veces o más la dosis máxima recomendada en humanos se observó reducción del crecimiento y la sobrevida de las crías.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis usual

Tabletas con amilorida 5 mg e hidroclorotiazida 50 mg:

Adultos: Iniciar 5 mg de amilorida – 50 mg hidroclorotiazida al día (1 tableta) y, en caso de respuesta insuficiente, incrementar 5 mg de amilorida – 50 mg hidroclorotiazida (1 tableta) cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima diaria

10 mg de amilorida – 100 mg de hidroclorotiazida (2 tabletas al día). El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia leve a moderada se recomienda usar con precaución y vigilancia frecuente de la función renal y los electrolitos séricos. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis. Sin embargo, se recomienda usar con precaución y atención a la posible aparición de signos sugestivos de encefalopatía hepática.

Ancianos: Dado que estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales y depurativas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos ajustar la dosis con base en la función renal, los electrolitos séricos y la respuesta clínica, procurando siempre el uso de la más baja dosis efectiva posible.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, preferiblemente junto con las comidas (para minimizar la intolerancia gastrointestinal) y a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Con amilorida:

Reportadas con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Anemia aplásica, neutropenia, leucopenia, eosinofilia.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, boca seca, sabor desagradable, sed, dolor abdominal, pirosis, dispepsia, constipación, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, activación de úlcera péptica pre-existente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepato-biliares: Pruebas de función hepática alteradas, ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperpotasemia, pérdida de apetito, anorexia, acidosis metabólica.

Trastornos renales y urinarios: Aumentos de creatinina sérica, aumentos del nitrógeno uréico sanguíneo (BUN), espasmo vesical, disuria, poliuria, proteinuria, glicosuria.

Trastornos cardiovasculares: Hipotensión ortostática, palpitaciones, angina de pecho, arritmias cardíacas.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareo, debilidad, confusión, nerviosismo, insomnio, somnolencia, parestesia, encefalopatía, disminución de la libido.

Trastornos respiratorios: Congestión nasal, disnea, tos, dificultad respiratoria.

Trastornos músculo-esqueléticos: Artralgia, dolor en extremidades, hombros, cuello y espalda, temblor, calambres musculares.

Trastornos del oído y laberinto: Tinnitus, vértigo.

Trastornos oculares: Trastornos visuales, aumentos de la presión intraocular.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, impotencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción, alopecia.

Trastornos generales: Fatiga, dolor en el pecho.

Con hidroclorotiazida:

Clasificadas por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, anemia aplásica, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, irritación gástrica, náuseas, vómitos, meteorismo.

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Pancreatitis.

Muy raras: Íleo paralítico.

Trastornos hepato-biliares

Raras: Colecistitis aguda, ictericia colestática intrahepática.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia.

Frecuente: Glucosuria, hiperglicemia, hiponatremia, hipocloremia, hipercalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumento de creatinina plasmática, aumento de urea en sangre.

Raras: Nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Arritmias cardíacas, vasculitis, trombosis.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Confusión, mareo.

Poco frecuentes: Pérdida del apetito.

Raras: Cefalea, apatía, depresión, inquietud, trastornos del sueño, convulsiones, parestesia.

Trastornos respiratorios

Poco frecuentes: Dificultad respiratoria.

Raras: Disnea, neumonía intersticial, edema pulmonar.

Trastornos músculo-esqueléticos

Raras: Debilidad muscular.

Trastornos del oído y laberinto

Raras: Vértigo.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Agravamiento de miopía pre-existente.

Raras: Sequedad del ojo, visión borrosa, xantopsia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Eritema, erupción, urticaria, prurito, púrpura.

Raras: Reacciones lupus-similares, necrólisis epidérmica tóxica.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, fotosensibilidad.

Trastornos generales

Raras: Fiebre.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso de la combinación de amilorida e hidroclorotiazida con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como el captopril y similares), antagonistas de los receptores de angiotensina II (como el losartán y similares), ciclosporina o tacrolimus incrementa el riesgo de hiperpotasemia asociado a la amilorida.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podrían reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos ahorradores de potasio y las tiazidas. Con indometacina en particular, adicionalmente, podría incrementarse el riesgo de hiperpotasemia asociado a la amilorida.

El uso de la combinación con otros antihipertensivos puede dar lugar a un efecto aditivo y a la necesidad de ajustes de la dosificación.

Los diuréticos en general, incluidos la amilorida y la hidroclorotiazida, pueden reducir la depuración renal del litio e incrementar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la co-administración de corticosteroides o corticotropina (ACTH).

Los agentes depresores del sistema nervioso central (como los barbitúricos, el alcohol y los narcóticos) pueden potenciar la hipotensión ortostática inducida por la amilorida y la hidroclorotiazida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes diabéticos el efecto hiperglicémico de la hidroclorotiazida podría obligar a un aumento de la dosis de los hipoglicemiantes orales o de la insulina.

Las resinas de intercambio iónico (como la colestiramina) podrían reducir la absorción gastrointestinal de la hidroclorotiazida y comprometer su eficacia terapéutica.

La hidroclorotiazida podría potenciar el efecto de relajantes musculares no despolarizantes (como la tubocurarina).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a su potencial para elevar las concentraciones séricas de calcio, la hidroclorotiazida podría alterar los resultados de las pruebas de función paratiroidea.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido a la posibilidad de alteraciones electrolíticas diversas asociadas a la terapia combinada de amilorida e hidroclorotiazida, durante el tratamiento se deben evaluar con regularidad los electrolitos séricos en todos los pacientes.

Al igual que ocurre con otros agentes ahorradores de potasio, la amilorida podría generar hiperpotasemia y, consecuentemente, dar lugar a arritmias cardíacas graves. Debido a esto, se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico mientras dure la terapia, en especial al inicio de la misma y durante la fase de ajuste de la dosis. Así mismo, y dado que se ha demostrado que la incidencia de hiperpotasemia es mayor en pacientes con disfunción renal, diabetes mellitus y en los ancianos, se recomienda en ellos usar el producto con precaución extrema y (adicional al examen periódico de la kalemia) vigilar con frecuencia los parámetros de función renal. En los diabéticos y los ancianos, además, es aconsejable descartar la presencia de insuficiencia renal previo al inicio de la terapia.

Si se presenta hiperpotasemia durante el tratamiento se debe suspender de inmediato la medicación y, de ser necesario, aplicar las medidas correctivas que correspondan para reducir los niveles séricos de potasio.

Dado que la amilorida se ha asociado a la posibilidad de acidosis metabólica y que dicha condición conduce a hiperpotasemia por transferir potasio del espacio intracelular al extracelular, se recomienda usar el producto con precaución en pacientes con riesgo elevado de desarrollo de acidosis metabólica o respiratoria (como en el caso de pacientes con enfermedad cardiopulmonar o diabetes descompensada). En tales circunstancias, el tratamiento deberá acompañarse con evaluación frecuente del equilibrio ácido-base del paciente y de los niveles sérico de potasio.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se ha descrito que el uso de amilorida en pacientes con diabetes no controlada, que se someten a una prueba de tolerancia a la glucosa por vía IV puede dar lugar a hiperpotasemia grave. Para minimizar el riesgo, se recomienda en tales casos suspender el uso del producto al menos 3 días antes de realizar la prueba.

Debido a que en presencia de enfermedad hepática grave o progresiva el uso de diuréticos se ha asociado al desarrollo de encefalopatía hepática, se recomienda usar el producto con precaución en pacientes con dicho factor de riesgo, y prestar particular atención a la aparición de signos que sugieran su manifestación (como: temblor, confusión, coma o ictericia incrementada).

Se ha evidenciado que en pacientes con enfermedad renal pre-existente, el uso de diuréticos podría conducir a azotemia. Por ello, durante el tratamiento con amilorida e hidroclorotiazida se debe controlar periódicamente la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

La hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico y causar o exacerbar una hiperuricemia. En pacientes susceptibles podría precipitarse un ataque de gota.

Dado que la hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, en pacientes diabéticos podría resultar necesario ajustar la dosis de los hipoglicemiantes orales o de la insulina.

La hidroclorotiazida puede provocar la activación o la exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

La eficacia y seguridad de la combinación de amilorida e hidroclorotiazida en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad ni daño fetal en los ensayos experimentales con la amilorida, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Adicionalmente, la hidroclorotiazida durante el segundo y tercer trimestre podría comprometer la perfusión fetoplacentaria y causar efectos adversos fetales y neonatales. Con tiazidas en general se han descrito riesgos de ictericia fetal y neonatal, trombocitopenia y posiblemente otros efectos adversos observados en adultos. Por ello, se debe evitar el uso de la combinación durante la gestación. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, pero no se conoce si ocurre lo mismo con la amilorida, ni se dispone de información sobre la seguridad del empleo de la combinación durante la lactancia. Debido a ello, se recomienda evitar la administración del producto en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

Hiperpotasemia (potasio sérico >5.5 meq/L).

Uso concomitante de suplementos de potasio, otros agentes ahorradores de potasio y medicamentos o alimentos que aumentan el potasio sérico.

Insuficiencia renal crónica o aguda, anuria o nefropatía diabética.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Aunque no se conocen casos de sobredosificación con la combinación de amilorida e hidroclorotiazida, de llegar a ocurrir cabe considerar como más probable la ocurrencia de alteraciones electrolíticas y deshidratación por la diuresis excesiva.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte (con corrección del desequilibrio hidro-electrolítico). Se desconoce la eficacia de la diálisis para remover la amilorida y la hidroclorotiazida.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

