

**MODURETIC® 5mg - 50mg TABLETAS**

(Amilorida – Hidroclorotiazida)

MODURETIC hidroclorotiazida y clorhidrato de amilorida, MSD, es un combinación diurética/antihipertensiva que combina la potente acción natriurética de la hidroclorotiazida MSD, con la propiedad conservadora de potasio del clorhidrato de amilorida.

MODURETIC proporciona actividad diurética y antihipertensiva (principalmente debido al componente hidroclorotiazida), mientras actúa a través del componente amilorida para prevenir la pérdida excesiva de potasio que puede ocurrir en pacientes que reciben un diurético tiazídico. Debido a su componente de amilorida, la excreción urinaria de magnesio es menor con MODURETIC que con una tiazida o un diurético de asa usado solo.

Las acciones diuréticas y antihipertensivas leves del clorhidrato de amilorida son aditivas a la actividad natriurética, diurética y antihipertensiva de la tiazida, mientras disminuye la pérdida de potasio y reduce la probabilidad de desequilibrio ácido-base.

Con la administración de agentes saluréticos orales puede producirse depleción de potasio, alcalosis metabólica, o ambas cosas a la vez. La combinación del clorhidrato de amilorida, un agente que interfiere con el intercambio de iones sodio por potasio, con la hidroclorotiazida, disminuye o previene las pérdidas excesivas de potasio y elimina la necesidad de suplementación de potasio por vía oral. Además, las acciones opuestas de estas dos drogas en la excreción de iones hidrógeno hace que el desarrollo de desequilibrio ácido-base tenga menos probabilidades de ocurrir que lo que podrá anticiparse con cualquiera de ambas drogas administradas individualmente.

Los estudios clínicos y de laboratorio han demostrado aumento de las proporciones de excreción de sodio/potasio y la normalización de los niveles de potasio en suero. A pesar de que el clorhidrato de amilorida administrado solo intensifica la excreción del sodio mientras que disminuye la del potasio, la combinación con la hidroclorotiazida en MODURETIC aumenta la excreción de sodio y excede lo que sería de esperar de un efecto aditivo. Al mismo tiempo, se disminuye la pérdida de potasio inducida por el diurético tiazídico. En algunos estudios la proporción de excreción de sodio/potasio aumentada, refleja un efecto sinérgico del clorhidrato de amilorida sobre la excreción de sodio.

El inicio de la acción diurética de MODURETIC es dentro de 2 horas y esta acción parece mantenerse durante aproximadamente 24 horas.

**HIDROCLOROTIAZIDA**

La hidroclorotiazida es un diurético con efecto antihipertensivo para ser administrado por vía oral. Este compuesto aumenta la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes y causa simultáneamente una pérdida mínima de bicarbonato. La hidroclorotiazida reduce ligeramente la excreción de amoníaco y la concentración de amoníaco en sangre puede estar aumentada.

Se desconoce cómo las tiazidas controlan la hipertensión. La hidroclorotiazida no afecta la presión sanguínea normal.

Por vía oral la hidroclorotiazida inicia su acción en 2 horas y llega al pico de su efecto en aproximadamente 4 horas. La actividad diurética persiste aproximadamente durante 6 a 12 horas.

## CLORHIDRATO DE AMILORIDA

El clorhidrato de amilorida es una droga conservadora de potasio con poca actividad natriurética, diurética y antihipertensiva. Estas acciones pueden ser aditivas a los efectos de las tiazidas u otros agentes saluréticos-antihipertensivos. Se emplea principalmente para conservar el potasio en pacientes que reciben agentes diuréticos en los que se producen o se esperan pérdidas excesivas de potasio..

El clorhidrato de amilorida interfiere con el mecanismo del intercambio de sodio por potasio en el túbulo contorneado distal de la nefrona.

Tanto en la presencia como en la ausencia de aldosterona el clorhidrato de amilorida induce un aumento de la excreción de sodio y una disminución de la excreción de potasio y de iones hidrógeno, lo cual sugiere que la droga ejerce una acción tubular directa. La excreción de sodio aumenta moderadamente mientras que la excreción de cloruro puede mantenerse inalterada o bien aumentar lentamente con la continuación de la terapia. Este efecto puede disminuir el riesgo de alcalosis hipoclorémica que se encuentra con otros agentes saluréticos. Clorhidrato de Amilorida por lo general comienza a actuar dentro de 2 horas después de una dosis oral. Su efecto sobre la excreción de electrolitos alcanza su pico al cabo de 6 a 10 horas y tienen una duración de alrededor de 24 horas. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 3 a 4 horas y la semivida plasmática varía de 6 a 9 horas. Su efecto sobre el equilibrio potásico suele ser beneficioso; sin embargo, la retención de potasio hasta el punto de llegar a hiperkalemia se puede evitar manteniendo la dosis del clorhidrato de amilorida por debajo de 20 mg por día.

MODURETIC ha sido formulado para proporcionar un medicamento para el control del edema que, al mismo tiempo previene la pérdida excesiva de potasio que puede ocurrir en pacientes tratados con un diurético tiazídico.

MODURETIC ha mantenido el potasio sérico a niveles de normokalemia con pocos riesgos de hiperkalemia. El significativo aumento de la natriuresis y diuresis se puede comprobar tanto en el sujeto normal como en el paciente edematoso. La alcalosis metabólica comunmente asociada con la administración de la hidroclorotiazida, es menos frecuente cuando se añade el clorhidrato de amilorida al régimen diurético. Usualmente el tratamiento combinado no aumenta significativamente la excreción de cloruro. Cuando se combina con la hidroclorotiazida en MODURETIC, la amilorida produce leves efectos antihipertensivos aditivos.

## INDICACIONES

MODURETIC está indicado en el tratamiento de pacientes con edema de origen cardíaco, en la cirrosis hepática con ascitis y en pacientes con hipertensión arterial en quienes ha de esperarse la depleción de potasio. Con combinación de clorhidrato de amilorida e hidroclorotiazida, MODURETIC disminuye la posibilidad de pérdidas excesivas de potasio en el paciente bajo terapia diurética prolongada.

Por su componente conservador de potasio MODURETIC está indicado en aquellas condiciones donde su efecto sobre el equilibrio del potasio es importante.

MODURETIC se puede usar solo o como adyuvante de otros agentes antihipertensivos, tales como ALDOMET (metildopa, MSD) y BLOCADREN (maleato de timolol, MSD). Sin embargo, debido a que MODURETIC favorece la acción de estos agentes antihipertensivos, puede ser necesario disminuir la dosis de los mismos a fin de reducir el riesgo de una caída tensional excesiva.

## EDEMA DE ORIGEN CARDÍACO

En estos pacientes MODURETIC puede proporcionar un aumento de la excreción de sodio, cloruro y agua y una disminución de la excreción de potasio. El efecto de MODURETIC sobre el equilibrio del potasio puede ser especialmente importante para los pacientes cardíacos digitalizados, en quienes la depleción de potasio puede precipitar la intoxicación digitálica con arritmias cardíacas potencialmente graves.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

MODURETIC es útil en el tratamiento de la hipertensión arterial. Mientras reduce la presión sanguínea previene al mismo tiempo las pérdidas excesivas de potasio en pacientes que lo toman por períodos prolongados.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

MODURETIC está disponible para el uso oral en tabletas:

Cada tableta contiene 5 mg de clorhidrato de amilorida y 50 mg de hidroclorotiazida.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA DOSIFICACIÓN

Usualmente MODURETIC comienza a actuar al cabo de 2 a 4 horas de su administración. Su efecto diurético y natriurético alcanza su máximo al cabo de 4 horas y su actividad es detectable durante 24 horas aproximadamente. Sin embargo, su actividad diurética dura solamente unas 12 horas. La acción de retención de potasio de clorhidrato de amilorida es evidente dentro de las primeras 2 horas después de la administración y alcanza su actividad máxima a aproximadamente la sexta a décima hora después de la administración oral. La acción de la droga persiste por lo menos durante 12 horas, mientras que su actividad antikaliurética es detectable por 24 horas.

Al igual que con toda terapia diurética, la dosis se debe determinar de acuerdo con la pérdida de peso y los niveles séricos de electrolitos los cuales deben ser controlados periódicamente durante el uso de este medicamento. Después de haberse iniciado la diuresis, el índice más satisfactorio de pérdida de peso se sitúa generalmente entre 0,5 y 1,0 kg por día.

## EDEMA DE ORIGEN CARDÍACO

MODURETIC puede comenzarse con una dosis de 1 ó 2 tabletas al día. Si fuese necesario, la dosis se puede aumentar pero sin exceder 4 tabletas al día. La dosis óptima se determina por la respuesta diurética y por el nivel sérico de potasio. Una vez conseguida una diuresis inicial se debe procurar reducir la dosis para la terapia de mantenimiento. La terapia de mantenimiento puede administrarse sobre una base intermitente.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La dosis usual es de 1 ó 2 tabletas de MODURETIC administrado una vez al día o en dosis divididas. Algunos pacientes pueden requerir solo una tableta. La dosificación puede ser incrementada si es necesario, pero no debe exceder de cuatro tabletas de MODURETIC al día.

CIRROSIS HEPÁTICA CON ASCITIS (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

El tratamiento debe iniciarse con una pequeña dosis de MODURETIC (1 tableta al día). Si se necesita la dosis se puede aumentar gradualmente hasta lograr una diuresis efectiva. La dosis no debe exceder de 4 tabletas al día.

Las dosis de mantenimiento pueden ser más bajas que las requeridas para iniciar la diuresis, por consiguiente, se debe procurar disminuir la dosis diaria cuando se haya estabilizado el peso del paciente.

### CONTRAINDICACIONES

- Hiperkalemia
- Otros tratamientos concomitantes con antikaluréticos o suplementos de potasio (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)
- Pacientes Pediátricos
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto u otros medicamentos derivados de sulfonamidas
- Úlcera gastrointestinal
- Gastritis
- Insuficiencia renal (anuria, insuficiencia renal aguda o crónica, enfermedad renal progresiva grave y nefropatía diabética, véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

MODURETIC no debe emplearse en presencia de niveles elevados de potasio en el plasma (interpretados como de más de 5,1 mEq/litro).

### TERAPIA ANTIKALIURÉTICA O CON SUPLEMENTOS DE POTASIO

Otros agentes antikaluréticos o suplementos de potasio en forma de medicación o con dieta rica en potasio, ya que esta terapia de combinación se asocia con una rápida elevación de los niveles de potasio en plasma.

### DISFUNCIÓN RENAL

Cuando la depuración de creatinina cae por debajo de 30 mL/min, los diuréticos tiazídicos son ineficaces.

Los pacientes con aumentos del nitrógeno de la urea sanguínea (NUS) que excedan de 30 mg por 100 mL, o niveles de creatinina sérica sobre 1,5 mg por 100 mL, o en valores completos de urea sanguínea total de más de 60 mg por 100 ml, no deben tratarse con MODURETIC ya que en presencia de afección renal, la retención de potasio se acentúa con la adición de agentes antikaluréticos y puede provocar un rápido desarrollo de la hiperkalemia.

### USO PEDIÁTRICO

Como aún no se ha establecido la seguridad del uso del clorhidrato de amilorida en los niños, MODURETIC no se recomienda en el grupo de edad pediátrica.

#### SENSIBILIZACIÓN DE LA DROGA

La previa sensibilización a cualquiera de sus componentes es una contraindicación para el uso de MODURETIC (véase embarazo y lactancia bajo PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

#### DIABETES MELLITUS

En los pacientes diabéticos la hiperkalemia es de incidencia frecuente durante la terapia con el clorhidrato de amilorida en presencia o no de enfermedad renal. Por lo tanto, no debe usarse en el diabético o en paciente sospechosos de serlo. Debido a la hidroclorotiazida, los requerimientos de insulina del diabético, pueden verse aumentados, disminuidos o inalterados. La diabetes mellitus que se ha mantenido latente, puede manifestarse durante la administración de las tiazidas.

Un paciente con diabetes mellitus mal controlada que sufrió una hiperkalemia grave mientras recibía el clorhidrato de amilorida, murió después de dos pruebas intravenosas de tolerancia a la glucosa. Por consiguiente, la terapia con MODURETIC se debe discontinuar en todo paciente en quien se sospeche diabetes y que deba someterse a pruebas de tolerancia a la glucosa.

#### HIPERKALEMIA

Durante la administración de este producto deben realizarse regularmente determinaciones de electrolitos séricos, especialmente de potasio.

La hiperkalemia, definida como nivel es de potasio en suero de más de 5,1 mEq por litro, ha sido observada en pacientes tratados con el clorhidrato de amilorida solo o en combinación con otros agentes diuréticos. En particular esto ha sido observado en ancianos, pacientes diabéticos y en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática o edema cardiaco que han sufrido una afección renal, están gravemente enfermos o están sometidos a una terapia diurética vigorosa. Estos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados en relación a evidencias clínicas, de laboratorio o electrocardiográficas (ECG), de hiperkalemia. En estos grupos de pacientes se han comunicado algunas muertes.

Los suplementos de potasio en forma de medicación o una dieta rica en potasio no deben usarse con MODURETIC excepto en casos graves y/o refractarios de hipokalemia. Si se utilizan suplementos de potasio, se recomienda un control cuidadoso del nivel de potasio sérico.

Los signos precursores de la hiperkalemia incluyen parestesias, debilidad muscular, fatiga, parálisis flácida de las extremidades, bradicardia, shock y anomalías en el electrocardiograma (ECG). Es importante realizar un cuidadoso seguimiento de los niveles plasmáticos del potasio porque la hiperkalemia no siempre se acompaña de electrocardiograma anormal.

Cuando es anormal, el electrocardiograma en la hiperkalemia se caracteriza primariamente por ondas T altas y en pico, o elevaciones por encima de trazados previos. También puede haber un descenso de la onda R y la profundidad aumentada de la onda S, ensanchamiento y hasta desaparición de la onda P, ensanchamiento progresivo del complejo QRS, prolongación del intervalo PR y depresión ST.

#### TRATAMIENTO DE LA HIPERKALEMIA

Si durante el tratamiento con MODURETIC se desarrolla hiperkalemia se debe suspender inmediatamente la administración del medicamento y si fuere necesario, se deben aplicar medidas para reducir los niveles de potasio en plasma tales como la administración intravenosa de solución de bicarbonato de sodio o glucosa oral o parenteral con insulina de acción rápida. En caso necesario también se puede administrar por vía oral o por enema, una resina de intercambio catiónico, como el sulfonato sódico de polistireno. Los pacientes con hiperkalemia persistente pueden requerir diálisis.

#### DESBALANCE DE ELECTROLITOS

Durante el tratamiento con tiazidas y amilorida por vía oral puede desarrollarse hiponatremia e hipocloremia. Cualquier déficit de cloruro se debe corregir con la administración de cloruro de amonio (excepto en pacientes con enfermedad hepática). Se han reportado casos de aumento reversibles del NUS, los cuales se han asociado con eliminaciones hídricas profusas, especialmente cuando las combinaciones diuréticas se emplearon en enfermos muy graves, tales como los casos de cirrosis hepática con ascitis y alcalosis metabólica o aquellos con edemas rebeldes.

Por consiguiente, es importante vigilar cuidadosamente los niveles de los electrolitos séricos y los del NUS cuando se administre MODURETIC.

La hidroclorotiazida puede aumentar o precipitar la azotemia y por lo tanto no debe ser administrada a pacientes con disfunción renal, a fin de evitar efectos acumulativos o tóxicos ( véase CONTRAINDICACIONES). Cuando ocurre aumento de la azotemia y oliguria durante el tratamiento, se debe suspender la administración de MODURETIC.

Aunque la probabilidad de desbalance electrolítico se reduce con MODURETIC, debe mantenerse un control cuidadoso de los signos de desbalance de líquidos y electrolitos: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipokalemia e hipomagnesemia. Es particularmente importante realizar determinaciones de electrolitos en suero y orina cuando el paciente está vomitando excesivamente o recibiendo fluidos parenterales. Signos o síntomas de desbalance de líquidos y electrolitos incluyen: sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, convulsiones, confusión, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

La hipokalemia puede desarrollarse con hidroclorotiazida como con cualquier otro diurético potente, especialmente con diuresis rápida, después de terapia prolongada o cuando hay cirrosis severa. La hipokalemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de la digital (por ejemplo, aumento de la irritabilidad ventricular).

La hiponatremia inducida por diurético suele ser leve y asintomática. En algunos pacientes la hiponatremia puede llegar a ser severa y sintomática. Tales pacientes requieren atención inmediata y tratamiento apropiado.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizar las pruebas para la función paratiroidea.

## AZOTEMIA

La azotemia puede precipitarse o aumentarse con la hidroclorotiazida. Los efectos acumulativos del fármaco pueden desarrollarse en pacientes con insuficiencia renal. Si la azotemia y la oliguria crecientes ocurren durante el tratamiento de la enfermedad renal, el diurético debe discontinuarse.

## ENFERMEDAD HEPÁTICA

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del balance de líquidos y electrolitos pueden precipitar el coma hepático.

## METABÓLICO

Puede ocurrir hiperuricemia o la gota puede precipitarse en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazida.

El tratamiento con tiazidas puede disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluida la insulina.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Para minimizar el riesgo de hiperkalemia en pacientes diabéticos o sospechosos de diabetes, el estado de la función renal debe conocerse antes de iniciar el tratamiento con MODURETIC. La terapia con MODURETIC debe interrumpirse durante al menos tres días antes de la prueba de tolerancia a la glucosa.

La terapia antikaliurética debe instituirse solo con las debidas precauciones, en los pacientes gravemente enfermos en quienes pueda desarrollarse acidosis respiratoria o metabólica tales como los pacientes con enfermedad cardiopulmonar o con diabetes descompensada. Los cambios del equilibrio ácido base alteran el equilibrio extracelular/ intracelular del potasio y el desarrollo de la acidosis puede asociarse con aumentos rápidos de los niveles de potasio en suero.

## REACCIONES DE SENSIBILIDAD

Se ha notificado la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

## EFFECTOS RELACIONADOS CON LA DIURESIS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

La terapia diurética oral va acompañada con más frecuencia de reacciones adversas en los pacientes aquejados de cirrosis hepática y ascitis, porque estos pacientes no toleran los cambios agudos del equilibrio electrolítico y porque a menudo padecen de una hipokalemia preexistente como resultado del aldosteronismo asociado

Se han reportado casos de encefalopatía hepática manifestada por temblores, confusión y coma en pacientes tratados con clorhidrato de amilorida. Los pacientes con enfermedad hepática deben ser observados en relación a esta complicación cuando se administre MODURETIC.

En pacientes cirróticos tratados con clorhidrato de amilorida, la ictericia asociada con la enfermedad subyacente se ha profundizado en algunos casos, pero su relación con esta droga es incierta.

## USO EN EL EMBARAZO

Debido a que la experiencia clínica es limitada no se recomienda el uso de MODURETIC durante el embarazo. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas con o sin edema leve y exponer a la madre y al feto a riesgos innecesarios. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo y no hay evidencia satisfactoria de que sean útiles en el tratamiento de la toxemia

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Por consiguiente, la administración de MODURETIC durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia requiere sopesar los beneficios esperados frente a los riesgos que pudiera encerrar para el feto. Estos riesgos incluyen, ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente, otros de los efectos secundarios que se han visto en los adultos.

#### LACTANCIA

Las tiazidas aparecen en la leche materna. Si el uso del medicamento se considera necesario, la paciente debe dejar de amamantar.

#### OTRAS PRECAUCIONES

Las reacciones de sensibilidad a las tiazidas pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial.

La hidroclorotiazida favorece la acción de otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, cuando se añade MODURETIC al régimen, se hace necesario reducir la dosis de los agentes antihipertensivos, especialmente los de bloqueo ganglionar.

No se debe administrar litio a pacientes tratados con diuréticos debido a que el riesgo de toxicidad lítica es muy elevado ( véase el prospecto interno de los preparados a base de litio).

Con las tiazidas se ha reportado la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Los preparados que contienen tiazidas pueden aumentar la respuesta a la tubocurarina. El efecto antihipertensivo de los mismos se intensifica en el paciente post-simpatectomizado.

La hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta arterial a la norepinefrina. Esta disminución no es suficiente para impedir la efectividad del agente presor para el uso terapéutico.

Puede ocurrir hipotensión ortostática, la cual se puede favorecer por el alcohol, los barbitúricos y los narcóticos.

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos del PBI (yodo unido a la Proteína) sin signos de disturbio tiroideo.

La hidroclorotiazida disminuye la excreción del calcio y aumenta la del magnesio.

En algunos pacientes bajo terapia prolongada con tiazidas se han observado cambios patológicos en las glándulas paratiroides con hipercalcemia e hiperfosfatemia. No se han visto las complicaciones comunes del hiperparatiroidismo tales como litiasis renal, reabsorción ósea y ulceración péptica. La administración de tiazidas debe suspenderse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.



En algunos pacientes tratados con tiazidas se ha producido hiperuricemia o precipitación de la gota, por lo tanto deben efectuarse periódicamente los controles correspondientes. El paciente debe ser observado regularmente en relación a una posible presencia de disfunción hepática, de reacciones idiosincrásicas o de discrasias sanguíneas.

## INTERACCIONES

Litio - por lo general no debe administrarse con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Véase el prospecto interno para preparaciones de litio antes de usar dichas preparaciones.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) - Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX-2) pueden reducir el efecto de fármacos antihipertensivos, incluyendo los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo., pacientes ancianos o pacientes que reciben tratamiento con diuréticos), que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de angiotensina II o los inhibidores de la ACE, por sus siglas en inglés, pueden resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.

Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida.

La administración concomitante de AINES y agentes ahorradores de potasio, incluyendo el clorhidrato de amilorida, puede causar hiperkalemia, particularmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, cuando se usa clorhidrato de amilorida concomitantemente con AINES, los niveles séricos de potasio deben ser cuidadosamente monitoreados.

### **Clorhidrato de Amilorida**

Cuando se administra clorhidrato de amilorida concomitantemente con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, ciclosporina o tacrolimus, puede aumentar el riesgo de hiperkalemia.

Por lo tanto, si el uso concomitante de estos agentes está indicado debido a hipokalemia demostrada, deben ser utilizados con precaución y con monitoreo frecuente de potasio sérico.

### **Hidroclorotiazida**

Cuando se administran simultáneamente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos - Puede producirse una hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos - (agentes orales e insulina) pueden requerir un ajuste de dosis del fármaco antidiabético.

Otros fármacos antihipertensivos - efecto aditivo. El tratamiento con diuréticos debe interrumpirse durante 2 a 3 días antes del inicio del tratamiento con un inhibidor de la ECA para reducir la probabilidad de hipotensión en la primera dosis.

Resinas de colestiramina y colestipol - La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal hasta en un 85 y 43 por ciento, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH - Intensificación del agotamiento electrolítico, en particular hipokalemia.

Aminas presoras (por ejemplo, norepinefrina) - Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficientes para impedir su uso.

Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina) - Posible aumento de la capacidad de respuesta al relajante muscular.

Interacciones del fármaco/ pruebas de laboratorio - Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea (consultar PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

## **EFFECTOS ADVERSOS**

MODURETIC suele ser bien tolerado. Aunque se han notificado efectos adversos menores con relativa frecuencia, se han notificado efectos adversos significativos con poca frecuencia.

Los efectos adversos que se han notificado con MODURETIC son generalmente aquellos que se sabe están asociados con diuresis, terapia de tiazida, o con la enfermedad subyacente que se está tratando. Ensayos clínicos no han demostrado que la combinación de amilorida e hidroclorotiazida aumenta el riesgo de reacciones adversas sobre las observadas con los componentes individuales.

Los siguientes efectos adversos se han notificado con MODURETIC:

### Gastrointestinal/ Digestivo

Se han comunicado casos de anorexia/nausea\*, vómito, sensación de llenura abdominal, cólicos abdominales, dolor, estreñimiento y diarrea. Los estudios realizados en sujetos normales no han mostrado que el clorhidrato de amilorida ejerza efectos significativos sobre la secreción gástrica.

dolor abdominal  
sangrado gastrointestinal  
cambios de apetito  
flatulencia  
sed  
hipo

### Efectos relacionados con la diuresis

Se han observado casos de sequedad de boca y sed, parestesias, visión borrosa transitoria, inflamación de las glándulas salivales, mareo, vértigo, debilidad, fatiga, calambres musculares e hipotensión ortostática.

#### Cuerpo como un todo

reacción anafiláctica

dolor de cabeza \*

debilidad \*

fatiga

malestar

dolor en el pecho

dolor de espalda

síncope

#### Cardiovascular

arritmia

taquicardia

toxicidad digitálica

hipotensión ortostática

angina de pecho

#### Metabólico

niveles elevados de potasio sérico (> 5,1 mEq por litro)

desbalance electrolítico

hiponatremia (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

gota

deshidratación

hiponatremia sintomática

#### Integumentario

erupción cutánea\*

prurito

enrojecimiento

diaforesis

#### Musculoesquelético

dolor en la pierna

calambres musculares

dolor en las articulaciones

#### Nervioso

mareos\*

vértigo

parestesia

estupor

#### Psiquiátrico

insomnio  
nerviosismo  
confusión mental  
depresión  
somnolencia

#### Respiratorio

disnea

#### Sentidos especiales

mal gusto  
perturbación visual  
congestión nasal

#### Urogenital

impotencia  
disuria  
nicturia  
incontinencia  
disfunción renal incluyendo insuficiencia renal

\*Efectos adversos que se han notificado más frecuentemente durante ensayos clínicos controlados con MODURETIC.

#### Otros efectos adversos

Durante el tratamiento con MODURETIC se han reportado trastornos psiquiátricos menores, tales como confusión. También se han observado trastornos visuales transitorios.

Con el uso de diuréticos tiazídicos se han reportado casos de trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica.

También se han comunicado casos de púrpura, exantema (rash o erupción cutánea), urticaria, fotosensibilidad, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, dificultad respiratoria con la inclusión de neumonitis y reacciones anafilácticas.

En pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal, tratados con clorhidrato de amilorida, han habido casos de hemorragia gastrointestinal, pero no se ha establecido su relación con el medicamento.

Se han observado anomalías de las pruebas de la función hepática consideradas como relacionadas con la terapia con el clorhidrato de amilorida. Efectos secundarios relacionados con la terapia tiazídica consisten en cefalea, ictericia (intraictérica intrahepática col estática) pancreatitis, xantopsia, hiperglicemia, glucosuria e hiperuricemia.

Un paciente con un bloqueo cardíaco parcial preexistente desarrolló un bloqueo cardíaco completo después del uso del clorhidrato de amilorida.

Cuando los efectos secundarios son moderados o graves, se deben reducir las dosis o suspender el tratamiento con MODURETIC.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de datos sobre la sobredosificación en seres humanos. La LD<sub>50</sub> oral del fármaco de combinación es de 189 y 422 mg / kg para ratones hembra y ratas hembras, respectivamente.

No se sabe si el medicamento es dializable.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con MODURETIC, y no está disponible ningún antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de apoyo. El tratamiento con MODURETIC debe interrumpirse y el paciente observado de cerca. Las medidas sugeridas incluyen la inducción de emesis y/o lavado gástrico.

### **CLORHIDRATO DE AMILORIDA**

No se dispone de datos sobre la sobredosificación en seres humanos.

La LD<sub>50</sub> oral del clorhidrato de amilorida (calculada como la base) es de 56 mg/kg en ratones y de 36 a 85 mg/kg en ratas, dependiendo de la cepa.

Los signos y síntomas más comunes que cabe esperar con la sobredosificación son la deshidratación y el desbalance electrolítico. Si se produce hiperkalemia, deben tomarse medidas activas para reducir los niveles séricos de potasio.

### **HIDROCLOROTIAZIDA**

La LD<sub>50</sub> oral de hidroclorotiazida es superior a 10,0 g/kg tanto en ratones como en ratas.

Los signos y síntomas más comunes observados son los causados por el agotamiento electrolítico (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si se ha administrado digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

## **DISPONIBILIDAD**

MODURETIC Tabletas: Cada tableta contiene 5 mg de clorhidrato de amilorida y 50 mg de Hidroclorotiazida.

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Consérvese a temperatura inferior a 30°C

## **INFORMACIÓN LOCAL**

MODURETIC 5mg - 50mg Tabletas E.F. 18.378/16



RIF J-30623432-2