

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amilorida/Hidroclorotiazida Aurovitas 5mg/50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5,68 mg de hidrocloreuro de amilorida dihidrato equivalentes a 5 mg de hidrocloreuro de amilorida y 50 mg de hidrocloreotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 94,320 mg de lactosa monohidrato (89,60 mg como lactosa).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color naranja claro, con forma de diamante, biconvexos, sin recubrimiento, grabados con "AH" y "2" separados con una ranura en un lado y una ranura en el otro lado. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 10,8 mm x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amilorida/hidroclorotiazida puede tomarse solo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de pacientes adultos con:

- hipertensión
- edema de origen cardíaco
- edema asociado con cirrosis hepática (incluida ascitis)

Amilorida/Hidroclorotiazida Aurovitas, con su componente ahorrador de potasio, hidrocloreuro de amilorida, está especialmente indicado para el tratamiento de aquellos pacientes que padecen las afecciones mencionadas anteriormente, en las que se puede sospechar o anticipar una pérdida excesiva de potasio y, además, en casos en los que el efecto positivo sobre el balance de potasio es particularmente importante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Consideraciones generales para la posología

Amilorida/Hidroclorotiazida está disponible en comprimidos para uso oral y en dosis de 2,5 mg de hidrocloreuro de amilorida y 25 mg de hidrocloreotiazida y 5 mg de hidrocloreuro de amilorida y 50 mg de hidrocloreotiazida.

Hipertensión

La posología habitual es de 5 mg/50 mg administrados una vez al día. Algunos pacientes pueden necesitar solo 2,5 mg/25 mg administrados una vez al día. Se observa un efecto hipotensor bajo con dosis diarias de hidroclorotiazida superiores a 50 mg, con excepción si el paciente está sujeto a una dieta alta en sodio.

Edema de origen cardíaco

Puede comenzarse el tratamiento con Amilorida/Hidroclorotiazida con una dosis de 5/50 mg al día. Esta dosis puede aumentarse en caso necesario, pero no debe excederse la dosis de 10/100 mg al día. La dosis óptima se determina por la respuesta diurética y el nivel de potasio en el suero. Una vez conseguida una diuresis inicial, la dosis puede reducirse hasta llegar al tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento puede hacerse mediante posología intermitente.

Pacientes con cirrosis hepática con ascitis (ver sección 4.4).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de Amilorida/Hidroclorotiazida (5 mg/50 mg al día). Si es necesario, la posología puede aumentarse gradualmente hasta que aparezca una diuresis efectiva. La dosis no debe exceder los 10 mg/100 mg al día.

Las dosis de mantenimiento pueden ser inferiores a las necesarias para iniciar la diuresis; Por tanto, debe tratarse de reducir la dosis diaria cuando el peso del paciente se haya estabilizado. Una reducción de peso gradual en los pacientes cirróticos es especialmente aconsejable para minimizar la probabilidad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento diurético.

Población pediátrica

No se dispone de datos para la administración de Amilorida /Hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años.

Amilorida/Hidroclorotiazida Aurovitas no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha establecido la seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro medicamento derivado de sulfonamida.
- Hiperpotasemia (potasio plasmático superior a 5,5 mEq/l) (ver sección 4.4).
- Otros diuréticos concomitantes ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o tratamientos con suplementación de potasio (ver sección 4.4 y sección 4.5).
- Hiponatraemia
- Hipercalcemia
- Insuficiencia renal (anuria, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal progresiva grave y nefropatía diabética) (ver sección 4.4)
- Pacientes con urea en sangre de más de 10 mmol/l, pacientes con diabetes mellitus, o aquellos con creatinina sérica de más de 130 μ mol/l en los que los niveles séricos de electrolitos y urea en la sangre no pueden ser monitoreados cuidadosamente y con frecuencia.
- Insuficiencia hepática grave, pre coma asociado con cirrosis hepática
- La enfermedad de Addison

Para su uso en el embarazo y madres en periodo de lactancia, ver 4.6 “Embarazo y lactancia”.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mEq/l) en pacientes tratados con hidrocloruro de amilorida, solo o en combinación con otros diuréticos.

Se ha observado especialmente hiperpotasemia en pacientes de edad avanzada o en pacientes hospitalarios con cirrosis hepática o edema cardíaco con afectación renal que están gravemente enfermos o que reciben un tratamiento diurético intensivo. Estos pacientes deben ser cuidadosamente observados clínicamente, con pruebas de laboratorio y electrocardiográficamente (ECG) para detectar evidencias de hiperpotasemia. En estos grupos de pacientes se han comunicado algunos casos de desenlace fatal.

Cuando se administre hidrocloreuro de amilorida/hidrocloreurotiazida no se utilizarán suplementos de potasio ni dieta enriquecida en potasio (ver sección 4.3), excepto en casos de hipopotasemia severa y/o refractaria. Si se utilizan suplementos de potasio, se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio.

Tratamiento de la hiperpotasemia

Si se desarrolla hiperpotasemia en pacientes en tratamiento con hidrocloreuro de amilorida e hidrocloreurotiazida, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y, si es necesario, tomar medidas activas para reducir el potasio plasmático a niveles normales.

Insuficiencia renal

Se debe controlar la función renal porque el uso de hidrocloreuro de amilorida e hidrocloreurotiazida en la función renal alterada puede resultar en el rápido desarrollo de hiperpotasemia. Los diuréticos tiazídicos se vuelven ineficaces cuando los niveles de creatinina descienden por debajo de 30 ml/min (ver sección 4.3).

Desequilibrio electrolítico

Aunque la probabilidad de desequilibrio electrolítico se reduce con el hidrocloreuro de amilorida y la hidrocloreurotiazida, se debe controlar cuidadosamente la aparición de signos de desequilibrio electrolítico como: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hipomagnesemia. Es particularmente importante realizar determinaciones de electrolitos en suero y orina cuando el paciente presente vómitos en exceso o se le esté administrando líquido por vía parenteral. Los signos o síntomas que indican un desequilibrio de líquidos o electrolitos incluyen: sequedad de boca, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, convulsiones, confusión, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos.

Puede producirse hipopotasemia con hidrocloreurotiazida o con cualquier otro diurético, especialmente después de una diuresis intensa, después de un tratamiento prolongado o en presencia de cirrosis grave. La hipopotasemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de la digitalis (p. ej., irritabilidad ventricular aumentada).

La hiponatremia inducida por diuréticos suele ser leve y asintomática. Puede volverse grave y sintomática en algunos pacientes. Estos casos requerirán atención inmediata y tratamiento adecuado.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Se debe interrumpir el tratamiento antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Azotemia

La hidrocloreurotiazida puede precipitar o aumentar la azotemia. Pueden desarrollarse efectos acumulativos del fármaco en pacientes con insuficiencia renal. Si se desarrolla azotemia y oliguria durante el tratamiento de la enfermedad renal, se debe suspender el diurético.

Enfermedad hepática

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden producir un coma hepático.

Metabolismo

En determinados pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse o agravarse la gota.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus puede precipitarse o agravarse por el tratamiento con hidrocloreuro de amilorida e hidrocloreotiazida y puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina (ver sección 4.5).

Se pueden asociar aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con tiazidas.

Para minimizar el riesgo de hiperpotasemia en pacientes diabéticos o con sospecha de diabetes, se debe determinar el estado de la función renal antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreuro de amilorida e hidrocloreotiazida. El tratamiento debe suspenderse al menos tres días antes de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa.

El tratamiento ahorrador de potasio debe iniciarse solo con precaución en pacientes gravemente enfermos en los que puede producirse acidosis metabólica o respiratoria, como en pacientes con enfermedad cardiopulmonar o pacientes con diabetes inadecuadamente controlada. Los cambios en el equilibrio ácido-base alteran el equilibrio del potasio extracelular/intracelular y el desarrollo de acidosis puede estar asociado con aumentos rápidos del potasio plasmático.

Reacciones de sensibilidad

Se ha comunicado la posibilidad de que las tiazidas puedan activar o exacerbar el lupus eritematoso sistémico.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma de células basales (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con dosis acumulativa creciente de hidrocloreotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos basados en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para CPNM.

Se debe informar a los pacientes que toman HCTZ sobre el riesgo de CPNM y se les indicará que revisen periódicamente su piel en busca de nuevas lesiones y notifiquen de inmediato cualquier lesión cutánea sospechosa. Posibles medidas preventivas como la exposición limitada a la luz solar y los rayos ultravioleta(UV) y, en caso de exposición, se debe recomendar a los pacientes una protección adecuada para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse de inmediato, lo que podría incluir exámenes histológicos de biopsias. También puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado un CPNM anterior (ver también sección 4.8).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, que generalmente se producen desde unas horas hasta unas semanas desde el inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede provocar una pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en interrumpir la ingesta del medicamento lo más rápidamente posible. Es posible que deban considerarse tratamientos médicos o quirúrgicos rápidos si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidrocloreotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidrocloreotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar amilorida /hidrocloreotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidrocloreotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Población pediátrica

Dado que no se ha establecido la seguridad del hidrocloreuro de amilorida para su uso en niños, Amilorida/Hidrocloreurotiaza Aurovitas no se recomienda en niños menores de 18 años (ver sección 4.2).

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene amilorida e hidrocloreurotiaza, que pueden producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litio - generalmente, no debe administrarse con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Consulte el Resumen de las características del producto para las preparaciones de litio antes de usar dichas preparaciones.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluidos inhibidores selectivos de COX-2

La administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir el efecto de los fármacos antihipertensivos, incluidos los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos. La administración concomitante de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y agentes ahorradores de potasio, incluido amilorida HCl, puede causar hiperpotasemia, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, cuando se usa amilorida HCl concomitantemente con AINEs, los niveles séricos de potasio deben controlarse cuidadosamente.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. Ej., Pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción de volumen, incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la de antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.

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

Hidrocloreuro de amilorida

Cuando se administra hidrocloreuro de amilorida concomitantemente con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista del receptor de angiotensina II, trilostano, ciclosporina o tacrolimus, el riesgo de hiperpotasemia puede aumentar. Por tanto, si está indicado el uso concomitante de estos agentes debido a una hipopotasemia demostrada, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Hidrocloreurotiaza

Cuando se administran al mismo tiempo, los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Citostáticos (por ejemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato)

Cuando se administra concomitantemente con citostáticos (p. Ej., Ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato), la toxicidad en la médula ósea, especialmente la granulocitopenia, puede aumentar.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos - pueden potenciar la hipotensión ortostática

Medicamentos antidiabéticos (orales e insulina) - pueden requerir un ajuste de la dosis con el uso concomitante (ver sección 4.4). El hidrocloreuro de amilorida y la hidrocloreurotiaza pueden actuar de forma sinérgica con la clorpropamida para aumentar el riesgo de hiponatremia.

Otros fármacos antihipertensivos - pueden tener un efecto aditivo. Por lo tanto, es posible que sea necesario reducir la dosis de estos agentes, especialmente los bloqueadores adrenérgicos, cuando se agreguen al régimen hidrocloruro de amilorida e hidroclorotiazida. El tratamiento con diuréticos debe suspenderse durante 2-3 días antes del inicio de la terapia con un inhibidor de la ECA para reducir la probabilidad de hipotensión de la primera dosis.

Resinas de colestiramina y colestipol - la absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de resinas de colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta en un 85 y un 43%, respectivamente. Cuando se administra colestiramina 4 horas después de la hidroclorotiazida, la absorción de hidroclorotiazida se reduce entre un 30 y un 35%.

Metildopa - Se han notificado casos aislados de hemólisis debido a la formación de anticuerpos contra hidroclorotiazida durante el uso concomitante de metildopa.
Corticosteroides o ACTH: pueden intensificar cualquier depleción de electrolitos inducida por tiazidas, en particular la hipopotasemia.

Alopurinol - el uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina - Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Carbamazepina - El uso concomitante de hidroclorotiazida con carbamazepina puede disminuir los niveles séricos de sodio. Por tanto, deben monitorizarse los niveles séricos de sodio.

Las aminas presoras (como la epinefrina (adrenalina)) - pueden mostrar una disminución de la respuesta arterial a las aminas presoras, pero esta reacción no es suficiente para hacerla inviable.

Relajantes musculares no despolarizantes (como tubocurarina) - es posible que aumente la relajación muscular.

Interacciones medicamentosas con pruebas de laboratorio - debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de laboratorio para la función paratiroidea (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Diuréticos

No está indicado el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas con o sin edema leve, porque pueden estar asociados con hipovolemia, aumento de la viscosidad sanguínea y disminución de la perfusión placentaria. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo y no existe evidencia satisfactoria de que sean útiles para su tratamiento.

La experiencia con la administración de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, es limitada. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico, depresión de la médula ósea y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se puede usar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Aunque no se sabe si el hidrocloruro de amilorida se excreta en la leche materna, se sabe que la hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas que causan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de hidrocloruro de amilorida e hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se usa hidrocloruro de amilorida e hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con poca frecuencia, los pacientes pueden experimentar debilidad, fatiga, mareos, estupor y vértigo. Si ocurriera alguno de estos síntomas, se debe advertir al paciente que no conduzca ni maneje maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Aunque los efectos secundarios menores son relativamente comunes, los efectos secundarios importantes son poco frecuentes.

Los efectos secundarios notificados generalmente se asocian con diuresis, terapia con tiazidas o con la enfermedad subyacente.

No se ha observado un aumento en el riesgo de reacciones adversas con respecto a los de los componentes individuales.

Se han notificado los siguientes efectos secundarios con hidrocloruro de amilorida e hidroclorotiazida:

Las siguientes reacciones adversas se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación:

Muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $1/100$; raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$, frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Listado tabulado de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				trombocitopenia , anemia hemolítica, agranulocitosis, anemia aplásica	
Trastornos del sistema			reacciones anafilácticas		

inmunológico					
Trastornos endocrinos	hiperglucemia	disminución de la tolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia, hiperpotasemia,	sed, deshidratación, gota, hiponatremia	hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia, hipercalcemia, acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		alteraciones del sueño, nerviosismo, depresión, confusión			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, estupor		temblores, encefalopatía	
Trastornos oculares		alteraciones visuales	xantopsia	presión intraocular aumentada	
Trastornos del oído y del laberinto				tinnitus	
Trastornos cardíacos	arritmia cardíaca	taquicardia, <i>angina de pecho</i>			
Trastornos vasculares		hipotensión ortostática	síncope, vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	hipo, congestión nasal	tos	edema pulmonar no cardiogénico, neumonitis,	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, anorexia, diarrea, dolor abdominal	mal sabor, sequedad de boca, vómitos, plenitud abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia	Sangrado gastrointestinal, activación de úlcera	estomatitis, úlceras orales, sialoadenitis	
Trastornos hepatobiliares			colestasis, ictericia	pancreatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, prurito	diaforesis	urticaria	eritema, púrpura, fotosensibilidad, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en las extremidades	calambres musculares, artralgia, dolor de pecho, dolor de espalda			

Trastornos renales y urinarios		nicturia, disuria, incontinencia,	disminución de la función renal	nefritis intersticial	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	dolor de cabeza, debilidad, mareos, cansancio,				
Exploraciones complementarias					Niveles elevados de potasio plasmático (> 5,5 meq por litro)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Toxicidad digitálica

¹Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos controlados con amilorida/hidroclorotiazida.

Se ha informado de otros efectos secundarios con los componentes administrados de forma individual que se enumeran a continuación:

AMILORIDA:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Neutropenia
Trastornos psiquiátricos					Reducción de la libido, Somnolencia
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Un paciente con bloqueo

					cardíaco parcial desarrolló bloqueo cardíaco completo
Trastornos renales y urinarios					Espasmo de vejiga Poliuria Aumento de la frecuencia urinaria

Hidroclorotiazida

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)					Cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia	Purpura Trombocitopenia.
Trastornos psiquiátricos					Agitación
Trastornos oculares		Visión borrosa transitoria, xantopsia			Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado
Trastornos vasculares			Angeítis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)		
Trastornos respiratorios,				Síndrome de dificultad	

torácicos y mediastínicos				respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Fiebre	

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No hay datos específicos disponibles sobre la sobredosis con hidrocloreuro de amilorida e hidrocloreuro de tiazida. No se dispone de un antídoto específico y se desconoce si el fármaco es dializable. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se debe suspender la terapia y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas incluyen la inducción de emesis (vómitos) y/o lavado gástrico.

Los signos y síntomas más frecuentes de una sobredosis con hidrocloreuro de amilorida son deshidratación y desequilibrio electrolítico. La presión arterial debe controlarse y corregirse cuando sea necesario. Si se produce hiperpotasemia, se deben tomar medidas activas para reducir los niveles séricos de potasio. La depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación son los signos y síntomas más comunes de sobredosis de hidrocloreuro de tiazida. Si se ha administrado digitalis, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, diuréticos y agentes ahorradores de potasio en combinación. Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio. código ATC: C03EA01

Mecanismo de acción

La hidrocloreuro de tiazida es un diurético con propiedades antihipertensivas. Actúa inhibiendo la reabsorción tubular renal de iones de sodio y cloruro, que se excretan con un volumen de agua acompañante. También se promueve la excreción de potasio.

El hidrocloreuro de amilorida es un diurético ahorrador de potasio. También promueve la excreción de sodio y cloruro, pero reduce la excreción de potasio. Se ha demostrado que la amilorida, coadministrada con un diurético tiazídico, reduce la alta excreción de potasio producida por estos diuréticos cuando se administran solos.

El inicio de la actividad diurética de hidrocóloruro de amilorida/hidrocólorotiazida suele ocurrir 2 horas después de la administración y esta acción parece mantenerse durante aproximadamente 24 horas.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de piel no melanoma:

Según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocóloruro de amilorida

Aproximadamente el 50% de la dosis oral de hidrocóloruro de amilorida se absorbe. El hidrocóloruro de amilorida generalmente comienza a actuar en las 2 horas siguientes a su administración oral. Su efecto sobre la excreción de electrolitos alcanza su máxima actividad entre la sexta y la décima hora y persiste durante 24-48 horas. Los picos de los niveles plasmáticos se obtienen entre la tercera y la cuarta hora y la vida media plasmática varía de 6 a 9 horas. Los efectos sobre los electrolitos aumentan con dosis únicas de hidrocóloruro de amilorida hasta, aproximadamente, 15 mg.

El hidrocóloruro de amilorida no se metaboliza en el hígado, pero se excreta inalterado por los riñones y las heces. Aproximadamente el 50% de una dosis de hidrocóloruro de amilorida de 20 mg se excreta en la orina y el 40% en las heces en 72 horas. El hidrocóloruro de amilorida tiene un pequeño efecto sobre la tasa de filtración glomerular o el flujo sanguíneo renal. Una vez que el hidrocóloruro de amilorida no es metabolizado por el hígado, no se espera que se acumule el fármaco en pacientes con insuficiencia hepática, pero puede ocurrir acumulación si se desarrolla el síndrome hepatorenal.

Hidrocólorotiazida

La aparición de la acción diurética de la hidrocólorotiazida se produce en 2 horas y la acción máxima en aproximadamente 4 horas. La actividad diurética dura alrededor de 6 a 12 horas. La hidrocólorotiazida se elimina rápidamente por vía renal.

Aproximadamente el 70% de una dosis oral de hidrocólorotiazida se absorbe. Tiene una vida media plasmática de 5,6 a 14,8 horas. Se excreta inalterado por la orina. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 oral aguda de la amilorida (calculada en forma de base) es de 56 mg/kg en el ratón y de 36 a 85 mg/kg en la rata, en relación con la raza.

Hidrocóloruro de amilorida

No se observó evidencia de un efecto carcinogénico cuando se administró hidrocóloruro de amilorida a ratones en dosis de hasta 10 mg/kg/día (25 veces la dosis diaria máxima en humanos) durante 92 semanas. También se administró hidrocóloruro de amilorida a ratas macho y hembra durante 104 semanas en dosis de 6 a 8 mg/kg/día (15 a 20 veces la dosis máxima diaria en humanos) sin evidencia de carcinogenicidad.

El hidrocloreuro de amilorida no mostró actividad mutagénica en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* sin y con el sistema de activación de microsomas de mamíferos (test de Ames).

El hidrocloreuro de amilorida no fue mutagénico en pruebas realizadas en bacterias, ni fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. No se han observado efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embriofetal.

Hidroclorotiazida

La DL50 de la hidroclorotiazida administrada por vía oral es superior a 10,0 g/kg tanto en ratones como en ratas. Los estudios de alimentación de dos años en ratones y ratas no revelaron evidencia de un potencial carcinogénico de hidroclorotiazida en ratones hembras o en ratas machos y hembras. Sin embargo, estos estudios proporcionaron una clara evidencia de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

La hidroclorotiazida no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, el desarrollo embriofetal o posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado (Almidón de maíz)
Almidón de maíz
Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato
Povidona (K-30)
Talco
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Amilorida/Hidroclorotiazida Aurovitás 5mg/50 mg comprimidos EFG está disponible en envases blancos de PVC opaco - blíster de aluminio.

Tamaños de envase:

Blíster: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86.330

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)}