



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **3610**

BUENOS AIRES, 20 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005432-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
Y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO. INC representado en Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto MODURETIC / AMILORIDA DIHIDRATO CLORHIDRATO - HIDROCLOROTIAZIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, Clorhidrato de Amilorida dihidrato 5mg - Hidroclorotiazida 50,00mg autorizado por el Certificado N° 33.756.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 64 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

57



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3610**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 50 a 52 y de los proyectos de prospectos de fojas 23 a 49 para la Especialidad Medicinal denominada MODURETIC / AMILORIDA DIHIDRATO CLORHIDRATO - HIDROCLOROTIAZIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, Clorhidrato de Amilorida dihidrato 5mg - Hidroclorotiazida 50,00mg propiedad de la firma MERCK & CO. INC representado en Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.756 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

U,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3610**

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-05432-11-9

DISPOSICION N° **3610**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.

99





Proyecto de Prospecto interno

MODURETIC®

HIDROCLOROTIAZIDA/CLORHIDRATO DE AMILORIDA, MSD

50/5 mg

Comprimidos

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de Amilorida dihidrato	5,68 mg
(Equivalente a 5 mg de Amilorida Clorhidrato anhidra)	
Hidroclorotiazida	50,00 mg
Lactosa	71,00 mg
Fosfato de calcio dibásico	70,50 mg
Almidón de Maíz	23,22 mg
Almidón de Maíz pregelatinizado	8,22 mg
Amarillo Ocaso F D y C N° 6 Laca Aluminica	0,158 mg
Goma Guar	10,00 mg
Estearato de Magnesio	1,20 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Diurético - Antihipertensivo.

INDICACIONES:

MODURETIC® (Hidroclorotiazida/CIH de amilorida), está indicado en pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca congestiva que han desarrollado hipopotasemia al ser tratados con tiazidas solas y/o en aquellos pacientes en los cuales la depleción de potasio puede ser sospechada o anticipada.

MODURETIC, la combinación de CIH de amilorida y hidroclorotiazida, minimiza la posibilidad de desarrollo de una excesiva pérdida de potasio en pacientes que presenten diuresis vigorosa por periodos prolongados de tiempo. MODURETIC, con CIH de amilorida como componente ahorrador de potasio, está especialmente indicado en aquellas condiciones donde el efecto positivo del balance de potasio es particularmente importante.

El uso de agentes ahorradores de potasio es a menudo innecesario en pacientes que requieren diuréticos para el tratamiento de una hipertensión esencial no complicada, que reciben una dieta normal.

MODURETIC se puede usar solo o como complemento de otra terapia antihipertensiva en condiciones tales como: hipertensión, edema de origen cardíaco, cirrosis hepática con ascitis y edema. Cuando se administran dos antihipertensivos, se recomienda que uno de ellos sea diurético, pero posiblemente sea necesario disminuir la dosis del otro antihipertensivo.

Esta asociación fija de drogas no debe indicarse para el tratamiento inicial del edema o la hipertensión, salvo en pacientes en los que el riesgo de hipopotasemia es clínicamente importante (tales como pacientes digitalizados, o

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Zorio Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



pacientes con arritmias cardíacas significativas).

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

MODURETIC proporciona actividad diurética y antihipertensiva (debida principalmente al componente hidroclorotiazida), mientras la amilorida ayuda a evitar la pérdida excesiva de potasio que puede ocurrir con los diuréticos tiazídicos. Debido a la amilorida, la excreción urinaria de magnesio también es menor con **MODURETIC** que con un diurético tiazídico o del asa solo.

Las ligeras acciones diuréticas y antihipertensivas del clorhidrato de amilorida se suman a la actividad natriurética, diurética y antihipertensiva de la tiazida, al mismo tiempo que reduce al mínimo la pérdida de potasio y de bicarbonato y disminuye las probabilidades de un desequilibrio ácido-base.

La acción diurética de **MODURETIC** se inicia en las dos horas siguientes a su administración y se mantiene durante 24 horas aproximadamente.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético y antihipertensivo eficaz por vía oral.

Clorhidrato de Amilorida

El clorhidrato de amilorida es un medicamento conservador de potasio que tiene ligera actividad natriurética, diurética y antihipertensiva. Su aplicación principal es evitar la pérdida excesiva de potasio que puede ocurrir en los pacientes que están tomando diuréticos.

FARMACOCINÉTICA:

CIH de Amilorida:

El clorhidrato de amilorida usualmente comienza a actuar dentro de las 2 horas luego una dosis oral. El efecto sobre la excreción de electrolitos es máximo entre 6 y 10 horas y se mantiene por aproximadamente 24hs. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 3 a 4 horas y la vida media plasmática varía de 6 a 9 horas. Dosis únicas de Clorhidrato de amilorida de hasta aproximadamente 15 mg incrementan el efecto sobre los electrolitos.

El clorhidrato de amilorida no es metabolizado por el hígado pero es excretado sin cambios por los riñones.

El 50% de una dosis de 20mg de CIH de amilorida es excretado en la orina y el 40% en heces dentro de las 72hs. CIH de amilorida tiene pequeño efecto en la tasa de filtración glomerular o en flujo sanguíneo renal. Dado que el CIH de amilorida no se metaboliza en el hígado, no se anticipa acumulación de droga en pacientes con disfunción hepática, pero sí puede existir acumulación si se desarrolla un síndrome hepatorenal

Hidroclorotiazida:

Tras su administración por vía oral, la hidroclorotiazida inicia su acción en dos horas y alcanza su efecto máximo en unas cuatro horas. Su efecto diurético persiste durante 6 a 12 horas aproximadamente.

La vida media de plasmática de la hidroclorotiazida es de 5.6 a 14.8 horas mientras que los niveles plasmáticos pueden mantenerse por al menos 24 hs. Hidroclorotiazida no es metabolizada pero es eliminada rápidamente vía renal. Al menos 61% de una dosis oral es eliminada sin cambios dentro de las 24 hs. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hemato-encefálica y es excretada en leche materna.

POSOLOGIA Y FORMA ADMINISTRACION:

Hipertensión

La dosificación usual es de 1 comprimido de **MODURETIC** al día, en una sola toma o distribuido en varias dosis. Algunos pacientes pueden necesitar solamente 1/2 comprimido una vez al día.

Edema de origen cardíaco

Se puede iniciar la administración de **MODURETIC** con 1/2 comprimido al día, esta dosificación se puede aumentar si es necesario, pero no se deben administrar más de 2 comprimidos al día. La dosificación óptima está determinada por la respuesta diurética y por la concentración sérica de potasio. Una vez iniciada la diuresis, se debe tratar de reducir la dosificación para el tratamiento de mantenimiento, el cual se puede realizar de manera intermitente.

Cirrosis Hepática con ascitis: (ver PRECAUCIONES)

El tratamiento se debe iniciar con una dosificación baja de **MODURETIC** (un comprimido una vez al día). Si es

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Otero Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) S.A.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apodada

necesario, se puede aumentar gradualmente la dosificación hasta obtener una diuresis eficaz. No se deben administrar más de 2 comprimidos al día.

Las dosis de mantenimiento pueden ser menores que las requeridas para iniciar la diuresis; por lo tanto, se debe intentar reducir la dosis diaria una vez que se haya estabilizado el peso del paciente. En los pacientes cirróticos es especialmente deseable la reducción gradual del peso corporal, para disminuir la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento diurético.

Uso en niños

No se recomienda su uso en niños.

Uso en ancianos

Se debe tener especial precaución debido a la susceptibilidad a sufrir desequilibrios electrolíticos. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la función renal y a la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES:

- Hiperpotasemia (definida como $> 5,5$ mEq/l)
- Tratamiento con drogas que disminuyen la excreción renal de potasio concomitante o suplemento de potasio (ver **PRECAUCIONES**)
- Insuficiencia renal (anuria, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal progresiva severa, y nefropatía diabética [ver también **PRECAUCIONES**])
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto u otras drogas derivadas de la sulfonamida.

(Ver también en **PRECAUCIONES**: -Empleo durante el Embarazo, Madres en Período de Lactancia y Uso Pediátrico).

ADVERTENCIAS:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia (concentración sérica de potasio mayor a 5,5 mEq/l) en 1-2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de amilorida 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, estaban seriamente enfermos o recibían 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.

No se debe administrar potasio adicional (ya sea en forma de un suplemento o de una dieta rica en potasio) al mismo tiempo que **MODURETIC**, excepto en casos de hipopotasemia severa 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 un paciente que está tomando **MODURETIC**, se debe suspender inmediatamente la administración del medicamento y, si es necesario, se deben tomar medidas activas para reducir la concentración de potasio en el plasma.

Diabetes

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de hiperpotasemia al administrar esta asociación (aún en ausencia de nefropatía), por lo que se desaconseja su uso. Si fuera necesario su uso, deberá monitorearse la potasemia y debe conocerse el estado de la función renal antes de comenzar la terapia. Además, debe tenerse en cuenta que las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

PRECAUCIONES:

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/dl de nitrógeno ureico en sangre, más de 1,5 mg/dl de creatinina sérica o más de 60 mg/dl de urea en sangre total, o con diabetes mellitus, no deben recibir **MODURETIC** sin una vigilancia cuidadosa

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dato Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.
Farm. ALIZABETH RIVAS
Apoderada

y frecuente de las concentraciones de electrolitos en suero y de nitrógeno ureico en sangre. En presencia de insuficiencia renal, la adición de un agente inhibidor de la excreción urinaria de potasio acentúa la retención de éste y puede provocar la rápida aparición de hiperpotasemia.

Desequilibrio electrolítico:

Aunque la probabilidad de un desequilibrio electrolítico es menor con **MODURETIC**, se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos de desequilibrio hídrico y electrolítico, como hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hipomagnesemia. Es particularmente importante hacer determinaciones de electrolitos en el suero y en la orina cuando el paciente vomita mucho o está recibiendo líquidos por vía parenteral. Los síntomas y signos que alertan sobre el desequilibrio hídrico y electrolítico incluyen sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, convulsiones, confusión, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómito.

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 severa. La hipopotasemia puede favorecer o exagerar los efectos tóxicos de los digitálicos sobre el corazón (por ejemplo, aumento de la irritabilidad ventricular).

Aunque la hiponatremia inducida por diuréticos suele ser leve y asintomática, en unos pocos pacientes puede llegar a ser severa 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.

Uremia

La hidroclorotiazida puede precipitar o aumentar la uremia, y puede tener efectos acumulativos en pacientes con deterioro de la función renal. Si durante el tratamiento de una nefropatía aumentan la uremia 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 un coma hepático.

Metabólicos

En algunos pacientes bajo tratamiento con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o precipitarse un ataque de gota. Los incrementos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden ser asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

La administración de **MODURETIC** se debe suspender por lo menos tres 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 a enfermos graves que pueden presentar acidosis respiratoria o metabólica, como los que padecen enfermedades cardiopulmonares o diabetes inadecuadamente controlada. Las variaciones del balance 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.

Reacciones de Sensibilidad


Se ha informado que el empleo de tiazidas puede exacerbar o activar el lupus eritematoso sistémico.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIONES DE LA REPRODUCCIÓN

Clorhidrato de Amilorida:

No hubo evidencia de efecto tumorigénico cuando se administró clorhidrato de amilorida por 92 semanas a ratones en dosis de hasta 10 mg/kg/día (25 veces la dosis diaria máxima en humanos). Clorhidrato de amilorida también ha sido administrado durante 104 semanas en ratas macho y hembra a dosis de hasta 6 y 8 mg/kg/día (15 y 20 veces la dosis máxima diaria para los seres humanos, respectivamente) sin mostrar evidencia de carcinogenicidad. Clorhidrato de amilorida careció de actividad mutagénica en varias cepas de *Salmonella typhimurium* con o sin sistema de activación microsomal de hígado de mamíferos (Test de Ames). Se han realizado estudios teratológicos con una combinación de HCl amilorida e hidroclorotiazida en

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) SRL
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

conejos y ratones con dosis de hasta 25 veces la dosis diaria máxima esperada para los seres humanos y no revelaron ninguna evidencia de daño al feto.

No hay evidencia de alteración de la fertilidad en ratas en niveles de dosis de hasta 25 veces la dosis diaria máxima prevista en humanos. Un estudio perinatal y postnatal en ratas mostró una reducción en la ganancia de peso materno durante y después de la gestación con una dosis diaria de 25 veces la dosis diaria máxima para los seres humanos. El peso corporal de las crías con vida al nacer y al destete también se redujo a este nivel de dosis.

Hidroclorotiazida:

Estudios de alimentación de dos años en ratones y ratas no revelaron evidencia de un potencial carcinogénico de hidroclorotiazida en ratones hembras (en dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) o en ratas macho y hembra (en dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Los estudios, sin embargo, revelaron ambigua evidencia de carcinogenicidad hepática en los ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica in vitro en el ensayo de mutagenicidad de Ames en las cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 de *Salmonella typhimurium* y en la prueba de aberraciones cromosómicas en el ovario de hámster chino (CHO). Tampoco in vivo en los ensayos con cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen letal de *Drosophila* recesivo ligado al sexo.

Solo se obtuvieron resultados positivos en el intercambio de cromátidas hermanas CHO in vitro (clastogenicidad) y en el análisis de linfoma de células del ratón (mutagenicidad), utilizando las concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/ml, y en el ensayo de no disyunción en una concentración no especificada en *Aspergillus nidulans*.

La hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en los estudios en donde estas especies fueron expuestas, a través de su dieta, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes de concepción y durante toda la gestación.

EFFECTOS TERATOGENICOS

Clorhidrato de Amilorida: no mostró daño fetal en conejos y ratones, aunque se mostró que atraviesa la placenta. Los estudios en ratas no evidenciaron problemas en la fertilidad. A dosis 5 veces o más la dosis diaria en humanos, se vio cierta toxicidad en ratas y conejos adultos, y se observó una disminución del crecimiento y de la supervivencia en la cría de ratas.

Hidroclorotiazida: Estudios de reproducción en conejos, ratones y ratas con dosis de hasta 100mg/kg/día (50 veces la dosis máxima humana) no mostraron evidencia de anomalías externas del feto debido a la hidroclorotiazida. Hidroclorotiazida que figuran en un estudio en ratas a dosis de 4-5,6 mg/kg/día (aproximadamente 2-3 veces la dosis máxima recomendada en humanos) no perjudicó la fertilidad ni produjo anomalías a la hora del nacimiento en la descendencia. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios controlados en humanos.

EMPLEO DURANTE EL EMBARAZO

El uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas con o sin edema leve no está indicado y 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 de 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 **MODURETIC** cuando exista o se sospeche la presencia de embarazo requiere comparar los beneficios que se piensa 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.

MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Las tiazidas aparecen en la leche materna. Si se considera indispensable administrar el medicamento a una madre en período de lactancia, ésta debe dejar de amamantar.

EMPLEO EN NIÑOS

No se ha determinado la seguridad del empleo de clorhidrato de amilorida en niños, por lo que no se recomienda administrar **MODURETIC** a pacientes de ese grupo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. ELIZABEL BRAS
Apoderada



INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Clorhidrato de Amilorida:

Cuando el CIH de amilorida es administrado concomitantemente con un IECA, un antagonista de receptor de Angiotensina II, ciclosporina o tacrolimo, el riesgo de hipercalemia puede verse incrementado. Por lo tanto, si se indica el uso concomitante de ambos agentes debido a una demostrada hipocalcemia, los mismos deben ser utilizados con cuidado y con frecuente monitoreo del potasio sérico.

Diuréticos tiazídicos:

Cuando se administran concomitantemente, las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina)

Puede ser necesario ajustar la dosificación del antidiabético.

Otros medicamentos antihipertensivos

Efecto aditivo. Por eso, la dosificación de estos agentes, especialmente bloqueantes adrenérgicos, puede necesitar ser disminuida cuando se administran con **MODURETIC**. El tratamiento diurético debe discontinuarse durante 2-3 días antes de la iniciación del tratamiento con un IECA para reducir la probabilidad de hipotensión con la primera dosis.

Corticosteroides, ACTH

Puede aumentar el déficit de electrolitos, en particular la hipopotasemia.

Aminas presoras (p.ej., norepinefrina)

Puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina)

Puede aumentar la sensibilidad al relajante muscular.

Interferencia de pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir las pruebas de la función paratiroidea (ver **PRECAUCIONES**).

Litio

En general, no se debe administrar litio al mismo tiempo que agentes diuréticos, pues éstos disminuyen el clearance renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste. Antes de administrar un preparado de litio, consúltese las instrucciones para su empleo.

Antiinflamatorios no esteroides incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2

En algunos pacientes, la co administración de un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 puede disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (Por ejemplo pacientes añosos o pacientes con hipovolemia, incluyendo aquellos bajo terapia con diuréticos) que están siendo tratados con AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, la co-administración de antagonistas del receptor de Angiotensina II o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) puede resultar en un mayor deterioro de la función renal incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con cautela en pacientes con la función renal comprometida.

La administración concomitante de AINEs y agentes ahorradores de potasio, incluyendo clorhidrato de amilorida, puede causar hipercalemia, particularmente en pacientes añosos. Por lo tanto, cuando CIH de amilorida es usado concomitantemente con AINEs los niveles de potasio séricos deben ser monitoreados.

Clorpropamida

MODURETIC puede actuar sinérgicamente con clorpropamida y aumentar el riesgo de hiponatremia.

Colestiramina y colestipol

Disminuyen la absorción de la hidroclorotiazida.

REACCIONES ADVERSAS:

MODURETIC es usualmente bien tolerado. Aunque se han observado con relativa frecuencia efectos colaterales leves, las reacciones adversas importantes han sido poco frecuentes.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apostrada

Las reacciones adversas encontradas con **MODURETIC** han sido generalmente las relacionadas con la diuresis, el empleo de tiazidas o la enfermedad subyacente. Los ensayos clínicos no han demostrado que el riesgo de reacciones adversas sea mayor con la combinación de amilorida e hidroclorotiazida que con cada uno de sus componentes.

EFFECTOS COLATERALES OBSERVADOS CON MODURETIC:

Generales

Reacción anafiláctica, Cefalea*, debilidad*, fatiga, malestar general, dolor torácico, dolor de espalda, síncope.

Cardiovasculares

Arritmia, taquicardia, intoxicación digitalica, hipotensión ortostática, angina de pecho.

Digestivos

Náuseas/anorexia*, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, cambios del apetito, plenitud abdominal, flatulencia, sed, hipo.

Metabólicos

Aumento del potasio sérico a más de 5,5 mEq/l, desequilibrio electrolítico, hiponatremia (Ver Precauciones) gota, deshidratación, hiponatremia sintomática.

Dermatológicos

Rash*, Erupción, prurito, enrojecimiento, diaforesis.

Musculoesqueléticos

Dolor en las piernas, calambres musculares, dolor articular.

Sistema nervioso

Mareo*, vértigo, parestesias, estupor.

Psiquiátricos

Insomnio, nerviosismo, confusión mental, depresión, somnolencia.

Respiratorios

Disnea.

Órganos de los sentidos

Mal sabor en la boca, trastornos visuales, congestión nasal.

(* *Las reacciones adversas marcadas con un asterisco son las que se han observado con más frecuencia (3 a 8%) durante los ensayos clínicos controlados con MODURETIC.*

Genitourinarios

Impotencia, disuria, nocturia, incontinencia, disfunción renal, incluyendo insuficiencia renal.

Otras reacciones adversas observadas con uno u otro de los componentes han sido:

Amilorida

Generales:

Dolor de cuello/hombro, dolor en las extremidades.

Digestivos

Trastornos de la función hepática, activación de una úlcera péptica probablemente preexistente, dispepsia, ictericia.

Dermatológicos

Sequedad de boca, alopecia, diaforesis.

Sistema Nervioso

Temblores, encefalopatía.

Hematológicos

Anemia aplásica, neutropenia.

Cardiovasculares

Un paciente con bloqueo cardiaco parcial desarrolló bloqueo completo, palpitaciones.

Psiquiátricos

Disminución de la libido, somnolencia.

Respiratorios

MERCK SHARP & BOHME ARB. INC.
Farm. Sebastián Pardo Goldantul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & BOHME ARB. INC.
Farm. ELIZABETH MORALES
Apoderada



Tos.

Órganos de los sentidos

Tinnitus, aumento de la presión intraocular.

Genitourinarios

Poliuria, frecuencia urinaria, espasmo vesical.

Hidroclorotiazida

Generales

Fiebre.

Cardiovasculares

Angeitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Digestivos

Ictericia (por colestasis intrahepática), pancreatitis, dolor abdominal cólico, irritación gástrica.

Endócrinos/metabólicos

Glucosuria, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalemia.

Hematológicos

Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

Dermatológicos

Fotosensibilidad, urticaria, sialadenitis, necrólisis tóxica epidermal.

Psiquiátricos

Inquietud.

Renal

Nefritis intersticial.

Respiratorios

Trastornos respiratorios incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Órganos de los sentidos

Visión borrosa transitoria, xantopsia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Infrecuentemente, los pacientes pueden experimentar debilidad, fatiga, mareos, estupor y vértigo. Si cualquiera de estos síntomas se presentase, el paciente no debe manejar y/o utilizar máquinas.

SOBREDOSIFICACION:

No hay información disponible con respecto a la sobredosis en humanos. La DL₅₀ oral para la combinación de drogas es 189 y 422 mg/Kg para ratones hembras y ratas hembras, respectivamente.

Se desconoce si la droga es dializable.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento para la sobredosis de MODURETIC y tampoco hay antídoto específico. Controlar la volemia y la potasemia.

El tratamiento es sintomático y de soporte. La terapia con MODURETIC debe ser discontinuada y el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado. Las medidas recomendadas son la inducción del vomito y/o el lavado gástrico.

Clorhidrato de Amilorida:

No hay información disponible con respecto a la sobredosificación en humanos.

La DL₅₀ de CIH de amilorida es 56mg/Kg en ratones y de 36 a 85mg/Kg en ratas, dependiendo de la cepa.

Los signos y síntomas más comúnmente esperados con la sobredosis son deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Si ocurre hipercalemia, se deben tomar medidas para disminuir los niveles de potasio séricos.

Hidroclorotiazida:

La DL₅₀ oral de hidroclorotiazida es mayor a 10.0g/Kg en ratones y ratas.

Los signos y síntomas mas comunes observados son aquellos causados por depleción de electrolitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación resultante de una excesiva diuresis. Si se han administrado digitálicos, la hipocalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULÁ NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET BIVINS
Apederada



COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGIA:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ - (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 50 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30°C,
PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA. INFORMACION DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGIA, ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.756

Director Técnico: Miguel Ángel Florito – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

FABRICADO EN ESPAÑA POR:

FROSST IBERICA S.A.

Vía Complutense 140,

ALCALÁ DE HENARES, ESPAÑA

IPC-MK0870A-MF-102009

Última Revisión ANMAT: Disposición N° 3824 del 16/Julio/2001

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Ferris Goldenfeld
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 19436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Firma: ELIZABET RIVAS
Apoderada

30



Proyecto de Rotulo

MODURETIC®

HIDROCLOROTIAZIDA/CLORHIDRATO DE AMILORIDA, MSD

50/5 mg

30 Comprimidos

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

- Clorhidrato de Amilorida dihidrato (Equivalente a 5 mg de Amilorida Clorhidrato anhidra)5,68 mg
- Hidroclorotiazida.....50,00 mg
- Lactosa, Fosfato de calcio dibásico, Almidón de Maíz, Almidón de Maíz pregelatinizado, Amarillo Ocaso F D y C N°6
- Laca Aluminica, Goma Guar, Estearato de Magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 33.756
Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

FABRICADO EN ESPAÑA POR:
FROSST IBERICA S.A.
Vía Complutense 140,
ALCALÁ DE HENARES, ESPAÑA

NOTA: Mismo texto para 50 Comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Sebastián Bero Góndola
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 13436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada