



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

**DISPOSICIÓN N° 8638**

**BUENOS AIRES, 22 DIC 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017271-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LASILACTON 25/40 / ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 25 mg – 40 mg; y LASILACTON 50 / ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 50 mg – 20 mg; autorizado por el Certificado N° 37.983.

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 90 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

A

5



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

DISPOSICIÓN N° 8638

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 32 a 40, 51 a 59, 70 a 78 (LASILACTON 25/40), y de fojas 42 a 49, 61 a 68 y 80 a 87 (LASILACTON 50), desglosando de fojas 32 a 40 y 42 a 49, para la Especialidad Medicinal denominada LASILACTON 25/40 / ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 25 mg – 40 mg; y LASILACTON 50 / ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 50 mg – 20 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.983 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al



DISPOSICIÓN N° 8638

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

Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017271-11-7

DISPOSICIÓN N° 8638

nc

*Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*9*

*5*



# SANOFI

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LASILACTON® 25/40 ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA 25/40 mg Cápsulas – vía oral

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

#### COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Espironolactona: 25 mg

Furosemida: 40 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 120 mg, estearato de magnesio 5 mg, carboximetil almidón sódico 15 mg, lactosa monohidrato 95 mg, talco 20 mg.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LAS CAPSULAS NO ESTÁ INTACTA

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Diurético y antialdosterónico.

Código ATC: C03EB01

#### INDICACIONES

Insuficiencia cardíaca congestiva. Trastornos edematosos. Cirrosis y síndrome ascítico edematoso. Síndrome nefrótico. Hiperaldosteronismo primario.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

##### Farmacodinamia

##### a. Modo de acción

##### a.1. Espironolactona

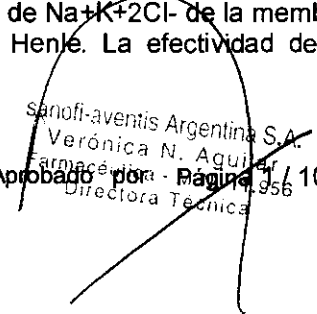
La espironolactona produce inhibición competitiva de la unión de aldosterona a su receptor citoplasmático en los túbulos distales últimos y en el sistema colector renal. Como consecuencia, la aldosterona con su receptor está imposibilitada de penetrar al núcleo celular. Así se impide la síntesis de la llamada "proteína aldosterona-inducida" que abre los canales de sodio en la membrana de la célula luminal. Esto produce reducción de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio.

**Actividad en insuficiencia cardíaca:** Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con diuréticos de techo alto e inhibidores de la enzima convertidora (el más importante de los cuales es el Estudio RALES, (Am.J.Cardiol 1996: 78; 902) han demostrado un antagonismo del escape de aldosterona cuando se agrega al tratamiento espironolactona en dosis de 12,5 a 75 mg/día. En este estudio se observó aumento en la actividad plasmática de la renina, aumento de la excreción urinaria de aldosterona con disminución del péptido atrial natriurético y de la presión arterial.

En el estudio RALES (N Engl J Med 1999:341:709-17) se observó una reducción de la mortalidad (reducción del 30%), de las hospitalizaciones de causa cardíaca (reducción del 30%) y de la morbimortalidad, con mejoría de la clase funcional en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa tratados con espironolactona sumado al tratamiento habitual de la enfermedad (asociado a diuréticos de asa en todos los pacientes).

##### a.2. Furosemida

La furosemida es un diurético de asa que produce una diuresis comparativamente eficaz y de corta duración con inicio rápido. Bloquea el sistema de co-transporte de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup> de la membrana de la célula luminal ubicado en el túbulo ascendente del asa de Henlé. La efectividad de la acción

Última Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por  / 10  
Disposición N° .....  
Farmacéutica - 1956  
Directora Técnica

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada



# SANOFI

salurética de furosemida, por lo tanto, depende de la llegada de la droga al lumen tubular por medio de un mecanismo de transporte aniónico. La acción diurética es consecuencia de la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento del asa de Henle. Como consecuencia, la excreción fraccionada de sodio puede llegar hasta el 35% de la filtración glomerular sódica. Los efectos secundarios de esta mayor excreción de sodio son el incremento de la excreción urinaria (debida al agua osmóticamente ligada) y el aumento de la secreción distal tubular de potasio. También está aumentada la excreción de los iones calcio y magnesio.

La furosemida interrumpe el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular en la mácula densa, con la consecuencia de que no hay atenuación de la actividad salurética. También causa estimulación dosis-dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En falla cardíaca, la furosemida produce una retención aguda en la pre-carga cardíaca (dilatando los vasos venosos capacitantes). Este efecto vascular temprano parece estar mediado por prostaglandinas y presupone adecuada función renal con activación del sistema renina-angiotensina y síntesis sin alteración de prostaglandinas. Además, más allá de su efecto natriurético, la furosemida disminuye la reactividad vascular a catecolaminas (que está aumentada en pacientes hipertensos).

La efectividad antihipertensiva de furosemida se puede atribuir al aumento de la excreción de sodio, reducción del volumen sanguíneo y respuesta reducida a los estímulos vasoconstrictores del músculo liso vascular.

## b. Características

### b.1. Espironolactona

El efecto diurético generalmente es de inicio lento. El efecto máximo se alcanza dentro de los 2 a 3 días después del comienzo del tratamiento, y la actividad declina aproximadamente después de transcurrido el mismo periodo desde el momento de la suspensión de la droga.

### b.2. Furosemida

Después de su administración oral, el inicio de la diuresis se produce dentro de la hora. El efecto máximo se produce dentro de la primera o segunda hora y dura entre 6 y 8 horas. La curva dosis-respuesta es lineal en un amplio rango de dosis.

## Farmacocinética

### a. Espironolactona

Se absorbe rápidamente después de administración oral (tmax: 1 a 2 horas). Sufre un marcado efecto de primer paso, transformándose en varios metabolitos. La máxima concentración de dichos metabolitos se observa dentro de las 2 a 4 horas. Estos comportamientos de la espironolactona también se verifican cuando se administra el producto combinado furosemida-espironolactona.

Algunos de los metabolitos tienen actividad antiminerlocorticoide.

Se elimina rápidamente (vida-media plasmática: 1,5 horas), pero sus metabolitos lo hacen más lentamente. La eliminación se produce predominantemente por orina, y en menor medida con la bilis.

Se une a proteínas en el orden del 90%. Su absorción aumenta si se ingiere junto con las comidas (se produce un aumento de la concentración sérica de la droga y sus metabolitos del 50 al 100%).

Tanto la espironolactona como sus metabolitos cruzan la barrera placentaria. La canrenona, uno de sus principales metabolitos, se excreta en la leche materna.

### b. Furosemida

La furosemida se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad promedio de furosemida en voluntarios sanos es de aproximadamente 60 a 70% de la dosis administrada. En pacientes, la biodisponibilidad de la droga es influenciada por varios factores -inclusive por enfermedades subyacentes- y puede llegar a reducirse al 30% (por ej., en síndrome nefrótico). Estos comportamientos de furosemida también se verifican cuando se administra el producto combinado furosemida-espironolactona.

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



La concentración plasmática máxima se registra después de una hora de la administración oral. El volumen de distribución relativo es de 0,2 litros por kg de peso corporal.

La furosemida se liga en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más del 98%), principalmente a la albúmina. La vida media de furosemida es de 2 horas aproximadamente, aunque se ve prolongada en recién nacidos y en pacientes con fallo renal y hepático.

Se elimina principalmente como droga sin cambios. El único metabolito importante es el éster glucurónico, que se recoge en la orina en proporciones del 10 al 20%.

El clearance renal promedio en sujetos sanos corresponde a aproximadamente dos tercios del clearance total, mientras que un tercio de la dosis de furosemida se excreta vía rutas no renales. Debido a su alta unión a proteínas, la excreción renal se produce principalmente a través de la secreción activa de furosemida al lumen tubular mediada por el sistema de transporte aniónico proximal. En la mayoría de los casos, la cinética de la eliminación sérica puede describirse usando el modelo de dos compartimentos.

La furosemida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La duración del tratamiento y la dosis debe ser determinada por el médico sobre la base de los requerimientos individuales, con el fin de determinar la mínima dosis necesaria para obtener la respuesta terapéutica deseada.

La dosis inicial recomendada es de 1 cápsula por día en una única dosis. De ser necesario, la dosis puede incrementarse hasta alcanzar el efecto requerido, según la respuesta del paciente y los controles de laboratorio.

En adultos la dosis diaria máxima recomendada de furosemida es de 1500 mg.

Ingerir las cápsulas enteras. Es conveniente ingerirlas durante el desayuno y/o el almuerzo y con abundante cantidad de agua (aproximadamente 1 vaso), ya que de esta forma se aumenta marcadamente su absorción. No se recomienda ingerir dosis vespertinas (especialmente al iniciar el tratamiento) debido al aumento de la producción nocturna de orina que se espera en tales casos.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a espironolactona, furosemida, sulfonamidas o derivados sulfonamídicos, o a alguno de los excipientes.
- Deterioro de la función renal y clearance de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, falla renal aguda o anuria.
- Falla hepática acompañada de deterioro de la conciencia (coma o precoma hepático).
- Hiperpotasemia.
- Hipopotasemia severa; sin embargo, si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento, habitualmente puede corregirse sin interrumpir la administración de LASILACTON® 25/40.
- Hiponatremia severa.
- Hipovolemia o deshidratación (con o sin hipotensión simultánea).
- Embarazo y lactancia.

#### ADVERTENCIAS

No se dispone de información sobre el uso en niños

La espironolactona puede causar cambios en la voz. Esto debe considerarse especialmente en caso de pacientes cuya calidad de voz sea especialmente importante (por ej., actores, cantores y docentes).

No existe evidencia disponible acerca del uso de LASILACTON® 25/40 en niños.

#### PRECAUCIONES

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción - N. Canton  
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

Ultima Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por Página 3 / 10  
Disposición N° .....



8638 35

El flujo urinario (micción) debe ser asegurado. En pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario (por ej.: en pacientes con desórdenes del vaciamiento vesical, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), una producción incrementada de orina puede provocar o agravar las molestias. Debido a esto, estos pacientes requieren monitoreo exhaustivo, especialmente en la primera etapa del tratamiento.

El tratamiento con LASILACTON® 25/40 requiere supervisión médica regular.

Es necesario un control cuidadoso, especialmente en pacientes con:

- hipotensión;
- pacientes que se encontrarían en riesgo particular si son sometidos a caídas pronunciadas de la presión sanguínea (por ej., con estenosis importante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro);
- diabetes mellitus latente o manifiesta;
- gota;
- síndrome hepato-renal: fallo de la función renal asociada a deterioro hepático severo.
- hipoproteïnemia (por ej: asociada con síndrome nefrótico), ya que podría debilitarse el efecto de furosemida pero potenciarse su ototoxicidad. Se requiere una titulación de la dosis.

Durante el tratamiento con furosemida deben controlarse regularmente sodio sérico, potasio, creatinina y glucosa sanguínea. Particularmente se recomienda un monitoreo exhaustivo en pacientes con alto riesgo de desarrollar un desequilibrio electrolítico o en caso de una pérdida significativa de fluido (por ej.: vómito, diarrea, sudoración intensa).

La hipovolemia o deshidratación, así como un desequilibrio significativo de algún electrolito o del equilibrio ácido-base, debe ser corregido.

Son necesarios controles frecuentes del nivel de potasio sérico en pacientes con función renal deteriorada y clearance de creatinina debajo de 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal y también en los casos en que LASILACTON® 25/40 se ingiera simultáneamente con otras drogas que puedan llevar a un aumento de la concentración de potasio.

Durante el tratamiento con LASILACTON® 25/40 pueden afectarse la capacidad de concentración y reacción perjudicando la habilidad para conducir u operar maquinarias. Esto se intensifica al comienzo del tratamiento o luego de consumir alcohol.

#### **Uso concomitante con risperidona**


En estudios clínicos de risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media 89 años, rango 75-97 años) cuando son comparados con pacientes que son tratados con risperidona solo (3,1%; edad media 84 años, rango 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; edad media 80 años, rango 67-90 años). El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (especialmente diuréticos tiazídicos usados en bajas dosis) no estuvo asociado con hallazgos similares.

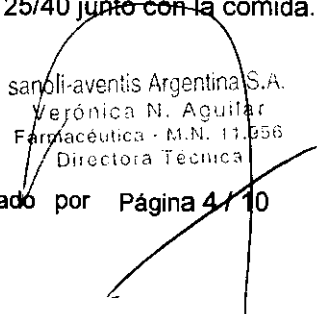
No se ha identificado el mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, y no se ha observado un patrón consistente para la causa de muerte. De todos modos, hay que prestarle atención y se deben considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. No hubo un aumento en la incidencia de mortalidad entre los pacientes que estaban recibiendo otros diuréticos como tratamiento concomitante con la risperidona. Más allá del tratamiento, la deshidratación es un factor de riesgo agregado para la mortalidad y por lo tanto debe ser evitada en los pacientes de edad avanzada con demencia (véase: "Contraindicaciones").

#### **Interacciones**

La absorción de espironolactona aumenta al ingerir LASILACTON® 25/40 junto con la comida.

#### **Asociaciones no recomendadas**

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Calle 14 de A. 11. Cantón  
Apoderada

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.056  
Directora Técnica

Ultima Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11/- Aprobado por Página 4 / 10  
Disposición N° .....



# SANOFI

La administración concomitante con sales de potasio, con drogas que reducen la excreción de potasio, con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y con inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) puede ocasionar un aumento de la concentración de potasio e hiperpotasemia.

La furosemida puede potenciar los efectos perjudiciales sobre la audición de los aminoglucósidos y de otras drogas ototóxicas. Dado que esto puede llevar a daños irreversibles, tales drogas se deben usar con LASILACTON® 25/40 solo si hay razones médicas apremiantes.

En casos aislados, la administración I.V. de furosemida dentro de las 24 horas de haber recibido hidrato de cloral puede producir acaloramiento, ataques de transpiración, inquietud, náuseas, aumento de la presión sanguínea y taquicardia. Tales reacciones también pueden ocurrir con LASILACTON® 25/40.

### **Asociaciones con precaución de uso**

La administración concomitante de cisplatino y furosemida conlleva el riesgo de producir efectos ototóxicos. Adicionalmente, la nefrotoxicidad del cisplatino puede resultar aumentada si no se administra la furosemida en dosis bajas (por ej., 40 mg en pacientes con función renal normal) y con balance positivo de líquidos cuando es usada para lograr la diuresis forzada durante un tratamiento con cisplatino.

La furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede causar aumento de la concentración de ellas en el suero resultando en un aumento de la toxicidad del litio, incluyendo un incremento del riesgo de cardiotoxicidad y neurotoxicidad por litio. Por lo tanto se recomienda controlar muy de cerca los niveles de litio en los pacientes que reciben esta combinación de drogas. No deben administrarse LASILACTON® 25/40 y sucralfato dentro de las dos horas respecto uno del otro. Esto se debe a que el sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y así reduce su efecto.

Los pacientes que están recibiendo diuréticos pueden ser afectados por hipotensión severa y deterioro de la función renal, incluyendo casos con falla renal, especialmente cuando se les administra por primera vez -o en la primera oportunidad en que se incrementa su dosis- un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidor de la ECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II. Considerar interrumpir temporariamente la administración de furosemida -o al menos reducir la dosis- durante los tres días anteriores al comienzo del tratamiento o del incremento de su dosificación con un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II.

**Risperidona:** se debe tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de la combinación o el tratamiento concomitante con furosemida u otros diuréticos potentes antes de tomar la decisión de su uso. Véase "Precauciones" respecto del incremento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia, recibiendo concomitantemente risperidona.

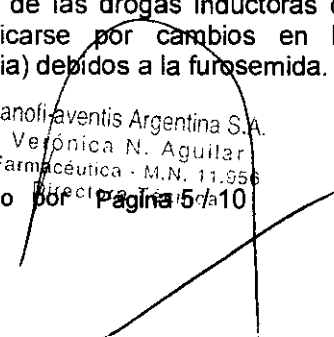
### **Asociaciones a tener en cuenta**

La administración concomitante con AINEs, incluyendo ácido salicílico, puede reducir el efecto de la furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia la administración de AINEs puede causar falla renal aguda. La toxicidad por salicilatos puede incrementarse con el uso de furosemida.

El uso concomitante de espironolactona y carbenoxolona puede producir el efecto de alterar recíprocamente la acción de las drogas. En este aspecto, el regaliz en grandes cantidades actúa igual que la carbenoxolona.

El riesgo de desarrollar hipopotasemia puede incrementarse por corticoesteroides, carbenoxolona, regaliz en grandes cantidades y uso prolongado de laxantes.

La espironolactona puede causar aumento del nivel sanguíneo de digoxina. Adicionalmente, los efectos y los efectos colaterales de las preparaciones digitálicas y de las drogas inductoras del síndrome de prolongación del intervalo QT pueden intensificarse por cambios en las concentraciones electrolíticas (por ej., hipopotasemia, hipomagnesemia) debidos a la furosemida.

Ultima Revisión: CCDS V6 Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por    
 Disposición N° .....





# SANOFI

La acción de LASILACTON® 25/40 puede debilitarse por el uso concomitante de probenecid o fenitoína.

Si se indican concomitantemente agentes antihipertensivos u otras drogas con potencial de causar reducción de la presión sanguínea, debe preverse una caída más pronunciada de la misma. En ciertas circunstancias, especialmente cuando se ingiere en combinación con inhibidores de la ECA, pueden producirse caídas pronunciadas de la presión sanguínea que pueden progresar hasta shock (debido a la vasodilatación); esto puede llevar a deterioro de la función renal (la que, en casos raros, llega hasta falla renal aguda).

El efecto de las drogas antidiabéticas y de los simpaticomiméticos utilizados para incrementar la presión puede debilitarse, mientras que los efectos de los relajantes musculares de tipo-curare o de la teofilina podrían potenciarse.

LASILACTON® 25/40 puede potenciar los efectos y los efectos colaterales de los salicilatos administrados en dosis altas.

En pacientes que reciban tratamiento concomitante con furosemida y altas dosis de ciertas cefalosporinas puede producirse deterioro de la función renal.

La furosemida puede potenciar los efectos perjudiciales sobre el riñón de las drogas nefrotóxicas.

El efecto de la furosemida puede reducirse por la presencia de probenecid, metotrexato y otras drogas que –como furosemida – tienen importante secreción renal tubular. Contrariamente, la furosemida puede disminuir la eliminación renal de dichas drogas. El tratamiento con altas dosis (especialmente en forma simultánea tanto de furosemida como de las otras drogas) puede conducir a mayores niveles séricos y –en consecuencia – al aumento del riesgo de efectos adversos debidos a ambas medicaciones.

El uso concomitante de ciclosporina A y furosemida se asocia con mayor riesgo de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por furosemida y deterioro de la excreción renal de urato por ciclosporina.

Los pacientes con alto riesgo de nefropatía por radiocontraste tratados con furosemida tuvieron mayor incidencia de deterioro de la función renal después de recibir radiocontraste, en comparación con los pacientes con alto riesgo a los que se les administró solo hidratación intravenosa antes de recibir radiocontraste.

### Embarazo

La furosemida atraviesa la placenta. LASILACTON® 25/40 no debe ser administrado durante el embarazo.

### Lactancia

La furosemida es excretada en la leche materna y puede inhibir la lactancia. La lactancia debe ser evitada durante el tratamiento con LASILACTON® 25/40.

### Uso en niños

No se dispone de información sobre el uso en niños.

**Carcinogénesis. Furosemida:** sobre la base de estudios epidemiológicos no es posible establecer una clasificación carcinogénica para furosemida. En un estudio de carcinogénesis en ratas se observó un incremento marginal en tumores no comunes. Estos hallazgos se consideran incidentales. **Espirinolactona:** no fueron detectados efectos carcinogénicos en experimentos con animales, aún con dosis extremadamente altas.

**Mutagenicidad. Furosemida:** en pruebas *in vitro* con bacterias y células mamarias, se encontraron resultados tanto negativos como positivos. Sin embargo, la inducción de mutaciones génicas y cromosómicas fue observada solo cuando la furosemida alcanzó concentraciones citotóxicas.

**Espirinolactona:** no mostró potencial mutagénico en pruebas con animales.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

Última Revisión: CCDS N° Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por Página 6 / 10  
Disposición N° .....

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. B. Cerdón  
Gerente

**Trastornos de la fertilidad/Teratogenicidad. Furosemida:** administrada por vía oral no deterioró la fertilidad de ratas machos y hembras a dosis diarias de 90 mg/kg de peso corporal ni en ratones machos y hembras a dosis diarias de 200 mg/kg de peso corporal. Tampoco se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos relevantes en varias especies de mamíferos. **Espironolactona:** causó feminización de los fetos machos en ratas, atribuible a su acción antiandrogénica. Estudios en ratas y ratones no produjeron signos de efectos teratogénicos.

**Empleo en insuficientes hepáticos o renales**

Véase: "Contraindicaciones" y "Precauciones".

**REACCIONES ADVERSAS**

Las frecuencias derivan de datos de literatura referida a estudios donde furosemida es utilizada en un total de 1387 pacientes, en cualquier dosis y en cualquier indicación. Cuando la categoría de frecuencia fue diferente para la misma reacción adversa, fue seleccionada la mayor.

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común:  $\geq 10\%$ ; Común:  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común:  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara:  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara:  $< 0,01\%$ ; Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

• **Trastornos nutricionales y del metabolismo (Léase "Precauciones"):**

Aumento en la excreción de otros electrolitos (por ej., potasio, calcio, magnesio). Los dos ingredientes activos tienen influencia opuesta sobre la excreción de potasio. La concentración sérica de potasio puede disminuir, especialmente al inicio del tratamiento (debido a que la furosemida empieza a actuar antes), aunque luego -especialmente con el avance de la terapia- dicha concentración puede aumentar (debido al posterior comienzo de acción de la espironolactona), particularmente en pacientes con deterioro de la función renal.

*Muy común:* trastornos de los electrolitos (incluyendo los sintomáticos). En caso de pulso irregular, cansancio o debilidad muscular (por ej., en las piernas), en particular se debe evaluar la posibilidad de hiperpotasemia. Deben corregirse los trastornos del balance electrolítico, especialmente si son importantes.

Deshidratación e hipovolemia, especialmente en pacientes de edad avanzada. Para contrarrestar esto es importante compensar toda pérdida no deseada de líquidos (por ej., debido a vómitos, diarrea o transpiración intensa).

Aumento en los niveles sanguíneos de creatinina y triglicéridos.

*Común:* hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, aumento en los niveles séricos de colesterol, aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico y de los ataques de gota, aumento del volumen de orina.

*Poco común:* tolerancia deteriorada a la glucosa. Puede manifestarse una diabetes mellitus latente (Léase "Precauciones").

*Desconocida:* hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de la urea sanguínea, alcalosis metabólica.

• **Trastornos vasculares**

*Muy común:* Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática (Léase "Precauciones").

*Rara:* Vasculitis.

*Desconocida:* trombosis

• **Trastornos renales y urinarios**

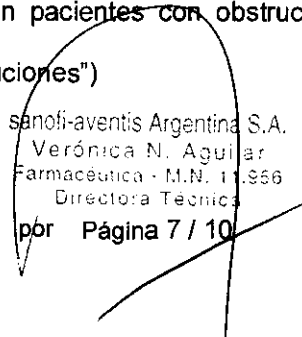
*Común:* aumento del volumen de orina

*Rara:* nefritis tubulointersticial

*Desconocida:*

- aumento del sodio y del cloruro urinario, retención de orina (en pacientes con obstrucción parcial al flujo urinario, léase "Precauciones").
- nefrocalcinosis/ nefrolitiasis en infantes prematuros (Léase "Precauciones")
- falla renal (léase "Interacciones y asociaciones medicamentosas")

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

Última Revisión: CCDS V6 Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por  Página 7 / 10  
Disposición N° .....



# SANOFI

- **Trastornos gastrointestinales**

*Poco común:* náuseas

*Rara:* vómitos, diarrea. En casos aislados podrían desarrollarse ulceraciones gástricas (inclusive con sangrado).

*Muy rara:* Pancreatitis aguda.

- **Trastornos hepatobiliares**

*Muy rara:* Colestasis, aumento de las transaminasas

- **Trastornos laberínticos y de oído**

*Poco común:* trastornos auditivos, usualmente transitorios, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, hipoproteïnemia (ej: síndrome nefrótico) y/o con administración de furosemida en forma endovenosa y rápida.

*Muy rara:* tinnitus

- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:**

*Poco común:* prurito, urticaria, rash, dermatitis bullosa, eritema multiforme, penfigoide, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, púrpura.

*Desconocida:* Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) y erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

- **Trastornos del sistema inmune**

*Rara:* reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (por ej., con shock).

- **Trastornos del sistema nervioso**

*Rara:* parestesias.

*Común:* encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (Léase "Contraindicaciones").

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

*Común:* hemoconcentración

*Poco común:* trombocitopenia

*Rara:* leucopenia, eosinofilia

*Muy rara:* agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- **Trastornos congénitos y familiares/genéticos**

*Desconocida:* incremento en el riesgo de persistencia del ductus arteriosus cuando es administrado a infantes prematuros durante las primeras semanas de vida.

- **Trastornos generales**

*Rara:* Fiebre.

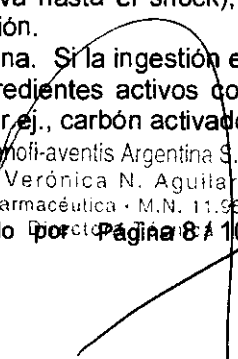
Por su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona hace que los pezones sean más sensibles al tacto y puede producir mastodinia y aumento del busto. Este efecto depende de la dosis y se produce tanto en hombres como mujeres. Ocasionalmente (depende de la dosis) pueden producirse irregularidades menstruales e hirsutismo en las mujeres. En los hombres puede alterarse ocasionalmente la potencia sexual. La espironolactona puede causar -raramente- cambios vocales (ronquera, voz más grave en mujeres, aumento del tono en hombres) que pueden persistir aún después de suspender el tratamiento con LASILACTON® 25/40.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

El cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica depende sobre todo del alcance y las consecuencias de las pérdidas electrolíticas y de líquido, por ejemplo hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (entre ellas bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de estos trastornos incluyen hipotensión severa (progresiva hasta el shock), falla renal aguda, trombosis, estados de delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

No se conocen antidotos específicos para furosemida y espironolactona. Si la ingestión es reciente, puede intentarse limitar la posterior absorción sistémica de los ingredientes activos con medidas como lavado gástrico o aquellas destinadas a reducir la absorción (por ej., carbón activado).

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956

Ultima Revisión: CSDS/V6\_Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por  Página 8 de 10

Disposición N° .....  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada



8 6 3 8

40

Deben corregirse los trastornos clínicos relevantes en el equilibrio electrolítico y de líquidos. Junto con la prevención y el tratamiento de complicaciones serias resultantes de dichos trastornos y de otros efectos en el cuerpo, esta acción correctiva puede requerir control médico intensivo tanto general como específico, así como también medidas terapéuticas (por ej., para promover la eliminación de potasio).

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777*

*Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767*

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES**

### **PRESENTACIONES**

Envases con 30 cápsulas

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener a temperatura ambiente menor a 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

---

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 37.983

Elaborado en Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Prov. De Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

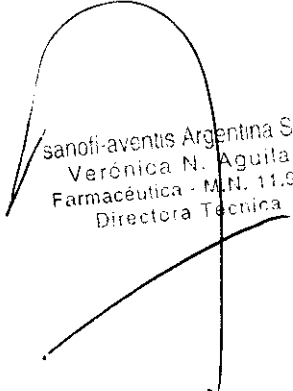
### **sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6\_Lasilacton 25/40\_sav005/Ago11 - Aprobado por Disposición N° .....**

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Aptoderada

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



8 6 3 8

42

# SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

**LASILACTON® 50**  
**ESPIRONOLACTONA - FUROSEMIDA 50/20 mg**  
Cápsulas - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

### COMPOSICIÓN

• **Cada cápsula de 50 mg contiene:**

Espironolactona: 50 mg  
Furosemida: 20 mg

*Excipientes:* celulosa microcristalina 120 mg; estearato de magnesio 5 mg; carboximetil almidón sódico 10 mg; lactosa 95 mg; talco 20 mg.

**NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LAS CÁPSULAS NO ESTÁ INTACTA.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Diurético y antialdosterónico.  
Código ATC: C03EB01.

### INDICACIONES

Cuando están acompañados por trastornos del balance electrolítico debido a hiperaldosteronismo y la terapia previa con diuréticos haya demostrado ser inadecuada, tratamiento de:

- ascitis en pacientes con enfermedades hepáticas (por ej., cirrosis hepática);
- edema y congestión pulmonar debidos a insuficiencia cardíaca;
- edema en pacientes con síndrome nefrótico.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### FARMACODINAMIA

##### Modo de acción

##### Espironolactona

La espironolactona produce inhibición competitiva de la unión de aldosterona a su receptor citoplasmático en los túbulos distales últimos y en el sistema colector renal. Como consecuencia, la aldosterona con su receptor está imposibilitada de penetrar al núcleo celular. Así se impide la síntesis de la llamada "proteína aldosterona-inducida" que abre los canales de sodio en la membrana de la célula luminal. Esto produce reducción de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio.

##### Furosemida

La furosemida es un diurético de asa que produce una diuresis comparativamente eficaz y de corta duración con inicio rápido. Bloquea el sistema de co-transporte de Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> 2Cl<sup>-</sup> de la membrana de la célula luminal ubicado en el túbulo ascendente del asa de Henle. La efectividad de la acción salurética de furosemida, por lo tanto, depende de la llegada de la droga al lumen tubular por medio de un mecanismo de transporte aniónico. La acción diurética es consecuencia de la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento del asa de Henle. Como consecuencia, la excreción fraccionada de sodio puede llegar hasta el 35% de la filtración glomerular sódica. Los efectos secundarios de esta mayor excreción de sodio son el incremento de la excreción urinaria (debida al agua osmóticamente ligada) y el aumento de la secreción distal tubular de potasio. También está aumentada la excreción de los iones calcio y magnesio.

La furosemida interrumpe el mecanismo de retroalimentación túbuloglomerular en la mácula densa, con la consecuencia de que no hay atenuación de la actividad salurética. También causa estimulación dosis-dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En falla cardíaca, la furosemida produce una retención aguda en la pre-carga cardíaca (dilatando los vasos venosos capacitantes). Este efecto vascular temprano parece estar mediado por prostaglandinas y presupone adecuada función renal con activación del sistema renina-angiotensina y síntesis sin alteración de prostaglandinas. Además, más allá de su efecto natriurético, la furosemida disminuye la reactividad vascular a catecolaminas (que está aumentada en pacientes hipertensos).

Última Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 50\_sav006/Ago11 – Aprobado por Disposición N°:.....

Página 1 / 9

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
Calle 14 de Mayo 1000  
Buenos Aires

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



# SANOFI

La efectividad antihipertensiva de furosemida se puede atribuir a aumento de la excreción de sodio, reducción del volumen sanguíneo y respuesta reducida a los estímulos vasoconstrictores del músculo liso vascular.

### Características

#### Espironolactona

El efecto diurético generalmente es de inicio lento. El efecto máximo se alcanza dentro de los 2 a 3 días después del comienzo del tratamiento, y la actividad declina aproximadamente después de transcurrido el mismo periodo desde el momento de la suspensión de la droga.

#### Furosemida

Después de su administración oral, el inicio de la diuresis se produce dentro de la hora. El efecto máximo se produce dentro de la primera o segunda hora y dura entre 6 y 8 horas. La curva dosis-respuesta es lineal en un amplio rango de dosis.

### FARMACOCINÉTICA

#### Espironolactona

Se absorbe rápidamente después de la administración oral ( $t_{max}$ : 1 a 2 horas). Sufrir un marcado efecto de primer paso hepático, transformándose en varios metabolitos. La máxima concentración de dichos metabolitos se observa dentro de las 2 a 4 horas. Estos comportamientos de la espironolactona también se verifican cuando se administra el producto combinado furosemida-espironolactona.

Algunos de los metabolitos tienen actividad antimineralocorticoide.

Se elimina rápidamente ( $V_m$  plasmática: 1,5 horas), pero sus metabolitos lo hacen más lentamente. La eliminación se produce predominantemente por orina, y en menor medida con la bilis.

Se une a proteínas en el orden del 90%. Su absorción aumenta si se ingiere junto con las comidas (se produce un aumento de la concentración sérica de la droga y sus metabolitos del 50 al 100%).

Tanto la espironolactona como sus metabolitos cruzan la barrera placentaria. La canrenona, uno de sus principales metabolitos, se excreta en la leche materna.

#### Furosemida

La furosemida se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad promedio de furosemida en voluntarios sanos es de aproximadamente 60 a 70% de la dosis administrada. En pacientes, la biodisponibilidad de la droga es influenciada por varios factores - inclusive por enfermedades subyacentes - y puede llegar a reducirse al 30% (por ej., en síndrome nefrótico). Estos comportamientos de furosemida también se verifican cuando se administra el producto combinado furosemida-espironolactona.

La concentración plasmática máxima se registra después de una hora de la administración oral. El volumen de distribución relativo es de 0,2 litros por kg de peso corporal.

La furosemida se liga en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más del 98%), principalmente a la albúmina. La vida media de furosemida es de 2 horas aproximadamente, aunque se ve prolongada en recién nacidos y en pacientes con fallo renal y hepático.

Se elimina principalmente como droga sin cambios. El único metabolito importante es el éster glucurónico, que se recoge en la orina en proporciones del 10 al 20%.

El clearance renal promedio en sujetos sanos corresponde a aproximadamente dos tercios del clearance total, mientras que un tercio de la dosis de furosemida se excreta vía rutas no renales.

Debido a su alta unión a proteínas, la excreción renal se produce principalmente a través de la secreción activa de furosemida al lumen tubular mediada por el sistema de transporte aniónico proximal. En la mayoría de los casos, la cinética de la eliminación sérica puede describirse usando el modelo de dos compartimentos.

La furosemida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico sobre la base de los requerimientos individuales.

Se detallan a continuación las recomendaciones generales.

Administrar 1 a 4 cápsulas diarias durante los primeros 3 a 6 días, dependiendo de la gravedad del trastorno de salud.

El tratamiento puede continuar habitualmente con una dosis diaria de 1 a 3 cápsulas o menos. Se puede alcanzar una dosis inferior de mantenimiento administrando una dosis única cada 2 ó 3 días.



8638

44

# SANOFI

Se dispone de cápsulas de Lasilacton® 100 mg para los pacientes que necesitan una dosis proporcional de furosemida comparativamente más baja (en combinación con dosis diarias más altas de espironolactona).

**Forma de administración:** tomar las cápsulas enteras. Es conveniente ingerirlas durante el desayuno y/o el almuerzo –ya que así se aumenta marcadamente la absorción- y con abundante cantidad de agua (aproximadamente 1 vaso). No se recomienda ingerir dosis vespertinas (especialmente al iniciar el tratamiento) debido al aumento de la producción nocturna de orina que se espera en tales casos.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a espironolactona, furosemida, sulfonamidas o derivados sulfonamídicos, o a alguno de los excipientes.
- Deterioro de la función renal y clearance de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, falla renal aguda o anuria.
- Falla hepática acompañada de deterioro de la conciencia (coma o precoma hepático).
- Hiperpotasemia.
- Hipopotasemia severa; sin embargo, si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento habitualmente puede corregirse sin interrumpir la administración de Lasilacton®.
- Hiponatremia severa.
- Hipovolemia o deshidratación (con o sin hipotensión simultánea).
- Embarazo y lactancia.

## ADVERTENCIAS

No se dispone de información sobre el uso en niños.

La espironolactona puede causar cambios en la voz. Esto debe considerarse especialmente en caso de pacientes cuya calidad de voz sea especialmente importante (por ej., actores, cantores y docentes).

## PRECAUCIONES

El flujo urinario (micción) debe ser asegurado. En pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario (por ej.: en pacientes con desórdenes del vaciamiento vesical, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), una producción incrementada de orina puede provocar o agravar las molestias. Debido a esto, estos pacientes requieren monitoreo exhaustivo, especialmente en la primera etapa del tratamiento.

El tratamiento con Lasilacton® requiere supervisión médica regular. En necesario un control cuidadoso, especialmente en pacientes con:

- hipotensión;
- pacientes que se encontrarían en riesgo particular si son sometidos a caídas indeseablemente pronunciadas de la presión sanguínea (por ej., con estenosis importante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro);
- diabetes mellitus latente o manifiesta;
- gota;
- síndrome hepato-renal: fallo de la función renal asociada a deterioro hepático severo.
- hipoproteinemia (por ej., asociada con síndrome nefrótico), ya que podría debilitarse el efecto de furosemida pero potenciarse su ototoxicidad. Se requiere una titulación de la dosis.

Durante el tratamiento con furosemida deben controlarse regularmente sodio sérico, potasio, creatinina y glucosa sanguínea. Particularmente se recomienda un monitoreo exhaustivo en pacientes con alto riesgo de desarrollar un desequilibrio electrolítico o en caso de una pérdida significativa de fluido (por ej.: vómito, diarrea, sudoración intensa).

La hipovolemia o deshidratación, así como un desequilibrio significativo de algún electrolito o del equilibrio ácido-base, debe ser corregido.

Son necesarios controles frecuentes del nivel de potasio sérico en pacientes con función renal deteriorada y clearance de creatinina debajo de 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal y también en los casos en que Lasilacton® se ingiera simultáneamente con otras drogas que puedan llevar a un aumento de la concentración de potasio.

Última Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 50\_sav006/Ago11 – Aprobado por Disposición

Página 3 / 9

N°:.....  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Conceptos A. J. C. C. C.  
Apoelada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



# SANOFI

Durante el tratamiento con Lasilacton® pueden afectarse la capacidad de concentración y reacción perjudicando la habilidad para conducir u operar maquinarias. Esto se intensifica al comienzo del tratamiento o luego de consumir alcohol.

**Uso concomitante con risperidona:**

En estudios clínicos de risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media 89 años, rango 75-97 años) cuando son comparados con pacientes que son tratados con risperidona solo (3,1%; edad media 84 años, rango 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; edad media 80 años, rango 67-90 años). El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (especialmente diuréticos tiazídicos usados en bajas dosis) no estuvo asociado con hallazgos similares.

No se ha identificado el mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, y no se ha observado un patrón consistente para la causa de muerte. De todos modos, hay que prestarle atención y se debe considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o tratamiento concomitante con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. No hubo un aumento en la incidencia de mortalidad entre los pacientes que estaban recibiendo otros diuréticos como tratamiento concomitante con la risperidona. Más allá del tratamiento, la deshidratación es un factor de riesgo agregado para la mortalidad y por lo tanto debe ser evitada en los pacientes de edad avanzada con demencia (Léase: "Contraindicaciones").

**Interacciones****Asociaciones no recomendadas**

Cuando la espironolactona se administra concomitantemente con sales de potasio, con drogas que reducen la excreción de potasio, con antiinflamatorios no esteroides (AINES) y con inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) puede ocasionar un aumento de la concentración de potasio e hiperpotasemia.

La furosemida puede potenciar los efectos perjudiciales sobre la audición de los aminoglucósidos y de otras drogas ototóxicas. Dado que esto puede llevar a daños irreversibles, tales drogas se deben usar con Lasilacton® solo si hay razones médicas apremiantes.

En casos aislados, la administración I.V. de furosemida dentro de las 24 horas de haber recibido hidrato de cloral puede producir acaloramiento, accesos de transpiración, inquietud, náuseas, aumento de la presión sanguínea y taquicardia. Tales reacciones también pueden ocurrir con Lasilacton®.

**Asociaciones con precaución de uso**

La administración concomitante de cisplatino y furosemida conlleva el riesgo de producir efectos ototóxicos. Adicionalmente, la nefrotoxicidad del cisplatino puede resultar aumentada si no se administra la furosemida en dosis bajas (por ej., 40 mg en pacientes con función renal normal) y con balance positivo de líquidos cuando es usada para lograr la diuresis forzada durante un tratamiento con cisplatino.

La furosemida disminuye la excreción de las sales de litio y puede causar aumento de la concentración de ellas en el suero resultando en un aumento de la toxicidad, incluyendo un incremento del riesgo de cardiotoxicidad y neurotoxicidad por litio. Por lo tanto se recomienda controlar muy de cerca los niveles de litio en los pacientes que reciben esta combinación de drogas. No deben administrarse Lasilacton® y sucralfato dentro de las dos horas respecto uno del otro. Esto se debe a que el sucralfato disminuye la absorción de furosemida del intestino y así reduce su efecto.

Los pacientes que están recibiendo diuréticos pueden ser afectados por hipotensión severa y deterioro de la función renal incluyendo casos con falla renal, especialmente cuando se les administra por primera vez -o en la primera oportunidad en que se incrementa su dosis- un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidor de la ECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II. Considerar interrumpir temporariamente la administración de furosemida -o al menos reducir la dosis- durante los tres días anteriores al comienzo del tratamiento o del incremento de su dosificación con un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II.

**Risperidona:** se debe tener precaución y considerar los riesgos y los beneficios de la combinación o el tratamiento concomitante con furosemida u otros diuréticos potentes antes de tomar la decisión





# SANOFI

de su uso. Léase "Precauciones" respecto del incremento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia, recibiendo concomitantemente risperidona.

### Asociaciones a tener en cuenta

La administración concomitante con AINEs, inclusive ácido salicílico puede reducir el efecto de la furosemida. En pacientes con deshidratación o hipovolemia la administración de AINEs puede causar falla renal aguda. La toxicidad por salicilatos puede incrementarse con el uso de furosemida. El uso concomitante de espironolactona y carbenoxolona puede producir el efecto de alterar recíprocamente la acción de las drogas. En este aspecto, el regaliz en grandes cantidades actúa igual que la carbenoxolona.

El riesgo de desarrollar hipopotasemia puede incrementarse por corticoesteroides, carbenoxolona, regaliz en grandes cantidades y uso prolongado de laxantes.

La espironolactona puede causar aumento del nivel sanguíneo de digoxina. Adicionalmente, los efectos y los efectos colaterales de las preparaciones digitálicas y de las drogas inductoras del síndrome de prolongación del intervalo QT pueden potenciarse por cambios en las concentraciones electrolíticas (por ej., hipopotasemia, hipomagnesemia) debidos a furosemida.

La acción de Lasilacton® puede debilitarse por fenitoina concomitante.

Si se indican concomitantemente agentes antihipertensivos, diuréticos u otras drogas con potencial de causar reducción de la presión sanguínea, debe preverse una caída más pronunciada de la misma.

El efecto de las drogas antidiabéticas y de los simpaticomiméticos utilizados para incrementar la presión puede debilitarse, mientras que los efectos de los relajantes musculares tipo-curare o de la teofilina podrían potenciarse.

Lasilacton® puede potenciar los efectos y los efectos colaterales de los salicilatos administrados en dosis altas.

En pacientes que reciban tratamiento concomitante con furosemida y altas dosis de ciertas cefalosporinas puede producirse deterioro de la función renal.

La furosemida puede potenciar los efectos perjudiciales sobre el riñón de las drogas nefrotóxicas.

El efecto de la furosemida puede reducirse por la presencia de probenecid, metotrexato y otras drogas que – como furosemida – tienen importante secreción renal tubular. Contrariamente, la furosemida puede disminuir la eliminación renal de dichas drogas. El tratamiento con altas dosis (especialmente en forma simultánea tanto de furosemida como de las otras drogas) puede conducir a mayores niveles séricos y –en consecuencia– al aumento del riesgo de efectos adversos debidos a ambas medicaciones.

El uso concomitante de ciclosporina A y furosemida se asocia con mayor riesgo de artritis gotosa secundaria a hiperuricemia inducida por furosemida y deterioro de la excreción renal de urato por ciclosporina.

Los pacientes con alto riesgo de nefropatía por radiocontraste tratados con furosemida tuvieron mayor incidencia de deterioro de la función renal después de recibir radiocontraste, en comparación con los pacientes con alto riesgo a los que se les administró solo hidratación intravenosa antes de recibir radiocontraste.

### Embarazo

La furosemida atraviesa la placenta. LASILACTON®50 no debe ser administrado durante el embarazo.

### Lactancia

La furosemida es excretada en la leche materna y puede inhibir la lactancia. La lactancia debe ser evitada durante el tratamiento con LASILACTON®50.

### Uso en niños

No se dispone de información sobre el uso en niños.

### Carcinogénesis

**Furosemida:** sobre la base de estudios epidemiológicos no es posible establecer una clasificación carcinogénica para furosemida. En un estudio de carcinogénesis en ratas se observó un incremento marginal en tumores no comunes. Estos hallazgos se consideran incidentales.



8 6 3 8

47

**SANOFI**

**Espironolactona:** no fueron detectados efectos carcinogénicos en experimentos con animales, aún con dosis extremadamente altas.

#### **Mutagenicidad**

**Furosemida:** en pruebas *in vitro* con bacterias y células mamarias, se encontraron resultados tanto negativos como positivos. Sin embargo, la inducción de mutaciones génicas y cromosómicas fue observada solo cuando la furosemida alcanzó concentraciones citotóxicas.

**Espironolactona:** no mostró potencial mutagénico en pruebas con animales.

#### **Trastornos de la fertilidad/Teratogenicidad**

**Furosemida:** administrada por vía oral no deterioró la fertilidad de ratas machos y hembras a dosis diarias de 90 mg/kg de peso corporal ni en ratones machos y hembras a dosis diarias de 200 mg/kg de peso corporal. Tampoco se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos relevantes en varias especies de mamíferos.

**Espironolactona:** causó feminización de los fetos machos en ratas, atribuible a su acción antiandrogénica. Estudios en ratas y ratones no produjeron signos de efectos teratogénicos.

**Empleo en insuficientes hepáticos o renales.** Léase "*Contraindicaciones*", "*Precauciones*" e "*Interacciones*".

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las frecuencias derivan de datos de literatura referida a estudios donde furosemida es utilizada en un total de 1387 pacientes, en cualquier dosis y en cualquier indicación. Cuando la categoría de frecuencia fue diferente para la misma reacción adversa, fue seleccionada la mayor.

Cuando resulte aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común:  $\geq 10\%$ ; Común:  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común:  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Rara:  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy rara:  $< 0,01\%$ ; Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- **Trastornos nutricionales y del metabolismo (Léase "Precauciones")**

Aumento en la excreción de otros electrolitos, (por ej.: potasio, calcio y magnesio). Los dos ingredientes activos tienen influencia opuesta sobre la excreción de potasio. La concentración sérica de potasio puede disminuir, especialmente al inicio del tratamiento (debido a que la furosemida empieza a actuar antes), aunque luego -especialmente con el avance de la terapia- dicha concentración puede aumentar (debido al posterior comienzo de acción de la espironolactona), particularmente en pacientes con deterioro de la función renal.

**Muy común:** trastorno de los electrolitos (incluyendo los sintomáticos). En caso de pulso irregular, cansancio o debilidad muscular (por ej., en las piernas), en particular se debe evaluar la posibilidad de hiperpotasemia. Deben corregirse los trastornos del balance electrolítico, especialmente si son importantes.

Deshidratación e hipovolemia, especialmente en pacientes de edad avanzada. Para contrarrestar esto es importante compensar toda pérdida no deseada de líquidos (por ej., debido a vómitos, diarrea o transpiración intensa).

Aumento de los niveles sanguíneos de creatinina y triglicéridos.

**Común:** hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, aumento en los niveles séricos de colesterol

Aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico y de los ataques de gota, aumento del volumen de orina.

**Poco común:** tolerancia deteriorada a la glucosa. Puede manifestarse una diabetes mellitus latente (Léase "Precauciones").

**Desconocida:** hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de la urea sanguínea, alcalosis metabólica.

- **Trastornos vasculares**

**Muy común:** hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática (Léase "Precauciones").

**Rara:** Vasculitis.

**Desconocida:** Trombosis

- **Trastornos renales y urinarios**

**Común:** aumento del volumen de orina

**Rara:** nefritis tubulointersticial

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
Comisión de Control de Calidad  
Argentina

Última Revisión: CCDS V6\_Lasilacton 50\_sav006/Ago11 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 6 / 9



8638

48

SANOFI

**Desconocida:**

- aumento del sodio y del cloruro urinario, retención de orina (en pacientes con obstrucción parcial al flujo urinario, léase "Precauciones").
- nefrocalcinosis / nefrolitiasis en infantes prematuros (Léase "Precauciones")
- falla renal (Léase "Interacciones y asociaciones medicamentosas")

- **Trastornos gastrointestinales**

*Poco común:* náuseas*Rara:* vómitos, diarrea. En casos aislados podrían desarrollarse ulceraciones gástricas (inclusive con sangrado)*Muy rara:* pancreatitis aguda.

- **Trastornos hepato-biliares**

*Muy rara:* colestasis, aumento en las transaminasas.

- **Trastornos laberínticos y de oído**

*Poco común:* trastornos auditivos (usualmente transitorios), especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, hipoproteinemia, (ej síndrome nefrótico) y/o con administración de furosemida en forma endovenosa y rápida.*Muy rara:* tinnitus.

- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo**

*Poco común:* prurito, urticaria, rash, dermatitis bullosa eritema multiforme, penfigoide, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, púrpura.*Desconocida:* Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) y erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

- **Trastornos del sistema inmune**

*Rara:* reacciones anafilácticas o anafilactoideas severas (por ej. con shock).

- **Trastornos del sistema nervioso**

*Rara:* parestesias.*Común:* encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (Léase "Contraindicaciones").

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

*Común:* hemoconcentración*Poco común:* trombocitopenia*Rara:* leucopenia, eosinofilia*Muy rara:* agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- **Trastornos congénitos y familiares/genéticos**

*Desconocida:* incremento en el riesgo de persistencia del ductus arteriosus cuando es administrado a infantes prematuros durante las primeras semanas de vida.

- **Trastornos generales**

*Rara:* Fiebre.

Por su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona hace que los pezones sean más sensibles al tacto y puede producir mastodinia y aumento del busto. Este efecto depende de la dosis y se produce tanto en hombres como mujeres. Ocasionalmente (depende de la dosis) pueden producirse irregularidades menstruales e hirsutismo en las mujeres. En los hombres puede alterarse ocasionalmente la potencia sexual. La espironolactona puede causar –raramente- cambios vocales (ronquera, voz más grave en mujeres, aumento del tono en hombres) que pueden persistir aún después de suspender el tratamiento con Lasilacton®.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

El cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica depende sobre todo del alcance y las consecuencias de las pérdidas electrolíticas y de líquido, por ejemplo hipovolemia, deshidratación, hemoconcentración, arritmias cardíacas (entre ellas bloqueo A-V y fibrilación ventricular). Los síntomas de estos trastornos incluyen hipotensión severa (progresiva hasta el shock), falla renal aguda, trombosis, estados de delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
 CABA

Sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica - M.N. 13.956  
 Directora Técnica



8638

49

# SANOFI

No se conocen antidotos específicos para furosemida y espironolactona. Si la ingestión es reciente, puede intentarse limitar la posterior absorción sistémica de los ingredientes activos con medidas como lavado gástrico o aquellas destinadas a reducir la absorción (por ej., carbón activado). Deben corregirse los trastornos clínicos relevantes en el equilibrio electrolítico y de líquidos. Junto con la prevención y el tratamiento de complicaciones serias resultantes de dichos trastornos y de otros efectos en el cuerpo, esta acción correctiva puede requerir control médico intensivo tanto general como específico, así como también medidas terapéuticas (por ej., para promover la eliminación de potasio).

*ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:*

*HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247*

*HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777*

*HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767*

*OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES*

## PRESENTACIÓN

Envases con 30 cápsulas.

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.**

**SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.983

Elaborado en Av. Int. Tomkinson 2054 - (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

## sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6\_Lasilacton 50\_sav006/Ago11 - Aprobado por Disposición N°:.....**

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Compucon A. M. Cantón  
Aportadora

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica