



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12986-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-013202-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013202-17-4 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: LASILACTON 25/40 y LASILACTON 50 / ESPIRONOLACTONA, FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, LASILACTON 25/40, ESPIRONOLACTONA 25 mg - FUROSEMIDA 40 mg y LASILACTON 50, ESPIRONOLACTONA 50 mg - FUROSEMIDA 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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-

27769332-APN-DERM#ANMAT para LASILACTON 25/40; documento IF-2017-27769047-APN-DERM#ANMAT para LASILACTON 50 e información para el paciente obrantes en el documento IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT para LASILACTON 25/40; documento IF-2017-27769489-APN-DERM#ANMAT para LASILACTON 50 ; para la Especialidad Medicinal denominada: LASILACTON 25/40 y LASILACTON 50 / ESPIRONOLACTONA, FUROSEMIDA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, LASILACTON 25/40, ESPIRONOLACTONA 25 mg - FUROSEMIDA 40 mg y LASILACTON 50, ESPIRONOLACTONA 50 mg - FUROSEMIDA 20 mg, propiedad de la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013202-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.27 09:43:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, e=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.27 09 43 52 -0300'

ORIGINAL

SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Espironolactona: 25 mg

Furosemida: 40 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina, estearato de magnesio, carboximetil almidón sódico, lactosa monohidrato, talco.

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

Acción Farmacológica

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⁺+K⁺+2Cl⁻ 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

Sanofi Argentina S.A.
Natalia R. Bonati
Farmacéutica N.º 10.110
Co-Directora de Área

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 10

ORIGINAL

SANOFI

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 (t_{max}: 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 antimineralocorticoide.

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.

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.

Sanofi Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 2 de 10

66
ORIGINAL

SANOFI

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.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO 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 m² 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 (Léase: "Reacciones Adversas"); 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

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.

Natalia R. Ospina
Farmacéutica - 16.04.0
Co-Directora Médica

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 3 de 10

SANOFI

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.
- 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 m² 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").

Existe la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Interacciones

La absorción de espironolactona aumenta al ingerir LASILACTON® 25/40 junto con la comida (Léase *Farmacocinética*).

Asociaciones no recomendadas

La administración concomitante con sales de potasio, con drogas que reducen la excreción de potasio, con antiinflamatorios no esteroideos (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.

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 4 de 10



SANOFI

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 temporalmente 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.

Levotiroxina: altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras y de ese modo provocar un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres, seguido de una disminución general de los niveles totales de hormona tiroidea. Los niveles de hormona tiroidea deben ser monitoreados.

Asociaciones a tener en cuenta

La administración concomitante con AINEs, incluyendo ácido salicílico, puede reducir el efecto de la furosemida y de la espironolactona. 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.

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.

Sanofi-ave... para...
Farmaceutica...
Co-Directora...

IF-2017-27769332-APN-**DERM#ANMAT**

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_MIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 5 de 10

69
ORIGINAL

SANOPI

(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.

Colestiramina: podría producirse hiperpotasemia en el contexto de una acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes tratados con LASILACTON® y colestiramina.

Embarazo

La furosemida atraviesa la placenta. Estudios realizados con espironolactona en animales han mostrado feminización de los genitales en crías machos. Se han reportado efectos anti-androgénicos en humanos con riesgo de ambigüedad genital externa en varones recién nacidos. 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 pacientes pediátricos

No se dispone de información sobre el uso en niños. No han sido realizados estudios controlados en pacientes pediátricos.

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. **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:**

Controlado y registrado
Natalia E. D. ...
Farmacología M.P.

IF-2017-27769332-APN-DERMANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_RIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 6 de 10

40
ORIGINAL

SANOFI

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: ≥ 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. Pueden ocurrir mareos o calambres en las piernas en el contexto de una hipovolemia, deshidratación o hiperpotasemia.

Síndrome pseudo-Bartter con el uso inadecuado y/o uso a largo plazo de furosemida.

• **Trastornos del sistema nervioso**

Desconocida: dolor de cabeza, ataxia, pesadez/somnolencia, letargo.

• **Trastornos vasculares**

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

Rara: Vasculitis.

Desconocida: trombosis

• **Trastornos renales y urinarios**

Común: aumento del volumen de orina, lo que puede provocar o agravar el malestar en pacientes con obstrucción del flujo urinario, insuficiencia renal especialmente en el contexto de la perfusión renal disminuida.

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")

SANOFI Argentina S.A.
Nataly E. Donati
Farmacéutica M.N. 16.043
Co-Doctora Iecuca

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

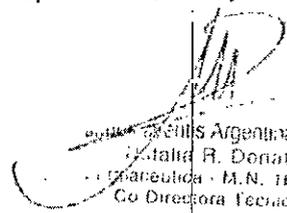
Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

Página 7 de 10

ORIGINAL



- falla renal (léase "Interacciones y asociaciones medicamentosas")
- **Trastornos gastrointestinales**
Poco común: náuseas.
Rara: vómitos, diarrea.
Muy rara: Pancreatitis aguda.
Desconocida: incremento de las enzimas hepáticas, podría ocurrir ulceraciones gástricas (inclusive con sangrado).
- **Trastornos hepatobiliares**
Muy rara: Colestasis, aumento de las transaminasas
Desconocida: Hepatitis.
- **Trastornos laberínticos y de oído**
Poco común: trastornos auditivos, usualmente transitorios, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, hipoproteïnemia (e.g. síndrome nefrótico) y/o con administración de furosemida en forma endovenosa y rápida. Se han reportado casos de sordera, a veces irreversible luego de la administración oral de furosemida.
Rara: tinnitus
- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:**
Poco común: prurito, urticaria, rash, dermatitis púlsula, eritema multiforme, penfigoide buloso, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilización, 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). Hirsutismo. Reacciones liquenoides.
- **Trastornos del sistema inmune**
Rara: reacciones anafilácticas o anafilatoídes severas (por ej., con shock).
Desconocida: exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.
- **Trastornos del sistema nervioso**
Rara: parestesias.
Común: encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (Léase "Contraindicaciones").
Desconocida: mareos, desmayo o pérdida de conciencia, dolor de cabeza.
- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**
Común: hemoconcentración
Poco común: trombocitopenia
Rara: leucopenia, eosinofilia
Muy rara: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**
Desconocida: se reportaron casos de rabdomiólisis, a menudo en el contexto de hipopotasemia severa (ver: "Contraindicaciones").
- **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 mamarios y del aparato reproductivo**
Desconocida: debido a su similitud química con las hormonas sexuales, la espirolactona puede aumentar la sensibilidad al tacto de los pezones, causar mastodinia y agrandamiento del busto y cambios en la voz. Estos efectos son dosis dependientes y pueden ocurrir tanto en hombres como en mujeres. El agrandamiento del busto en los hombres es dependiente de la duración de la terapia y es reversible.
 En mujeres, irregularidades menstruales, las cuales son dosis dependientes, incluyendo amenorrea. En varones, puede causar disfunción eréctil.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**


 Catalina R. Donati
 Farmacéutica - M.N. 16.610
 Co-Directora Técnica

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_CIP_sav01/Jul17 - Aprobado por Disposición N°

ORIGINAL

SANOFI

La espirolactona puede causar cambios en la voz. Ronquera y engrosamiento de la voz en mujeres. Aumento del tono en hombres. En algunos pacientes estos cambios persisten aún después de haberse discontinuado el tratamiento con LASILACTON® 25/40.

• **Trastornos generales**

Rara: Fiebre.

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 espirolactona. 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 SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (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

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. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase

No utilizar si la lámina que protege las cápsulas no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 37.983

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA DEL:

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

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

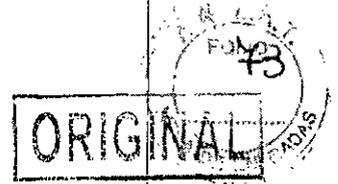
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Conti
Farmacéutica M.N. 16.140
COA 10.010.000

IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 25/40_RIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°



SANOFI



HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2657/4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V12_Lasilacton 25/40_PIP_sav011/Jul17 - Aprobado por Disposición N°


SANOFI S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27769332-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Noviembre de 2017

Referencia: 13202-17-4 PROSPECTO LASILACTON 25-40 CERT 37983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2017.11.10 10:52:36 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2017.11.10 10:52:37 -03'00'

80
ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

• Cada cápsula de 50 mg contiene:

- Espironolactona: 50 mg
- Furosemida: 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; estearato de magnesio; carboximetil almidón sódico; lactosa; talco.

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⁺ K⁺ 2Cl⁻ 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); 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

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PI_sav012/Jul17 - Aprobado por
Disposición N°:.....

IF 2017-27769047-APN DERM/ANMAT
Industria Argentina S.A.
Cecilia R. Domini
Farmacéutica M.N. 12.043
Co-Directora Técnica

ORIGINAL

SANOFI

furosemida disminuye la reactividad vascular a catecolaminas (que está aumentada en pacientes hipertensos).

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). Sufre 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 antiminerlocorticoide.

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.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO 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.

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PL_Rev012/Ju 17 - Aprobado por AF 2017-27769047-APN-DEB/MIA/NMAT

Disposición N°:.....

Sanofi Argentina S.A.
Calle 14 de Julio 1600
Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4380-1000
www.sanofi.com.ar

ORIGINAL

SANOFI

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. 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 m² 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 (*Léase: "Reacciones Adversas"*); 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.
- 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 acido-base, debe ser corregido.

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PL_sav012/Jul17 – Aprobado por

JE-2017-27769047-APN-DEMI#ANMAT

Pharmacia Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 10.341
Directora Técnica

ORIGIN



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 m² 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.

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").

Existe la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Interacciones

La absorción de espironolactona aumenta notablemente al ingerir LASILACTON® 50 junto con la comida (Lease "Farmacocinética").

Asociaciones no recomendadas

Cuando la espironolactona se administra concomitantemente con sales de potasio, con drogas que reducen la excreción de potasio, con antiinflamatorios no esteroideos (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.

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

ORIGEN 24

SANOFI

la angiotensina II. Considerar interrumpir temporalmente 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 de su uso. Léase "Precauciones" respecto del incremento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia, recibiendo concomitantemente risperidona.

Levotiroxina: altas dosis de furosemida pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras y de ese modo provoca un aumento transitorio inicial de las hormonas tiroideas libres, seguido de una disminución general de los niveles totales de hormona tiroidea. Los niveles de hormona tiroidea deben ser controlados.

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 fenitoína 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. 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 tipo-curaré 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.

701126
ORIGINAL

SANOFI

Colestiramina: podría producirse hiperpotasemia en el contexto de una acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes tratados con LASILACTON® y colestiramina.

Embarazo

La furosemida atraviesa la placenta. Estudios realizados con espironolactona en animales han mostrado feminización de los genitales en crías machos. Se han reportado efectos anti-androgénicos en humanos con riesgo de ambigüedad genital externa en varones recién nacidos. 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 el paciente pediátricos

No se dispone de información sobre el uso en niños. No han sido realizados estudios controlados en pacientes pediátricos.

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.

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: ≥ 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.

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PI_sav012/Jul17 - Aprobado por  UJ-2017-27769047-APN-DERM#ANMAT
Disposición N°:.....


V. María R. Delgado
E. María M. Delgado
D. Gabriela Torres

86
ORIGINAL

SANOPI

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. Pueden ocurrir mareos o calambres en las piernas en el contexto de una hipovolemia, deshidratación o hiperpotasemia.

Síndrome pseudo-Barter con el uso inadecuado y/o uso a largo plazo de furosemida.

- **Trastornos vasculares**

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

Rara: Vasculitis.

Desconocida: Trombosis

- **Trastornos renales y urinarios**

Común: aumento del volumen de orina, lo que puede provocar o agravar el malestar en pacientes con obstrucción del flujo urinario, falla renal especialmente en el contexto de perfusión renal decreciente.

Rara: nefritis túbulo-intersticial

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.

Desconocida: incremento de las enzimas hepáticas, podría ocurrir ulceraciones gástricas (inclusive con sangrado).

- **Trastornos hepato-biliares**

Muy rara: colestasis, aumento en las transaminasas

Desconocida: Hepatitis.

- **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. Se han reportado casos de sordera, a veces irreversible, luego de la administración oral de furosemida.

Muy rara: tinnitus.

- **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo**

Poco común: prurito, urticaria, rash, dermatitis bullosa eritema multiforme, penfigoide buloso, 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, síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), reacciones liquenoides. Hirsutismo.

- **Trastornos del sistema inmune**

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

Desconocida: exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

814
ORIGINAL

SANOPI

- **Trastornos del sistema nervioso**

Rara: parestesias.

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

Desconocida: dolor de cabeza, ataxia, pesadez/somnolencia, letargo, mareos, desmayo o pérdida de conciencia

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Común: hemoconcentración

Poco común: trombocitopenia

Rara: leucopenia, eosinofilia

Muy rara: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Desconocida: se reportaron casos de rhabdomiólisis, a menudo en el contexto de hipopotasemia severa (ver: "Contraindicaciones").

- **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 mamarios y del aparato reproductivo**

Desconocida: debido a su similitud química con las hormonas sexuales, la espironolactona puede aumentar la sensibilidad al tacto de los pezones y causar mastodinia y agrandamiento del busto. Este efecto es dosis dependiente y ocurre tanto en hombres como en mujeres. El agrandamiento del busto en los hombres es dependiente de la duración de la terapia y es reversible.

En mujeres, irregularidades menstruales, incluyendo amenorrea, las cuales son dosis dependientes. En varones, puede causar disfunción eréctil.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

La espironolactona puede causar cambios en la voz. Ronquera y engrosamiento de la voz en mujeres. Aumento del tono en hombres. En algunos pacientes estos cambios persisten aún después de haberse discontinuado el tratamiento con LASILACTON® 50.

- **Trastornos generales**

Rara: Fiebre

SOBREDOSIFICACIÓN:

El cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica depende sobre todo del alcance y las consecuencias de las pérdidas electrolíticas y de líquidos, 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 antídotos 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.

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

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6644 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2654/4801-7757

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES

LASILACTON® 50 se presenta en envases con 30 cápsulas.

Sanofi Argentina S.A.
Natalia R. Fonati
Farmacéutica S.A.
Buenos Aires, Argentina

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PL sav012/Jul17 - Aprobado por AF 2017-27769047-APN-DERM/ANMAT
Disposición N°:.....



ORIGINAL

SANOFI

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase. No usar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.983

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V12_Lasilacton 50_PI_sav012/Jul17 - Aprobado por Disposición N°:.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27769047-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Noviembre de 2017

Referencia: 13202-17-4 PROSPECTO LASILACTON 50 CERT 37983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.10 10:51:48 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.10 10:51:47 -03'00'



SANOFI

89
ORIGINAL

PROYECTO PARA PROSPECTO de INFORMACIÓN para PACIENTES

LASILACTON® 50
ESPIRONOLACTONA – FUROSEMIDA 50/20 mg
Cápsulas – vía oral

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Lasilacton® 50 como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es LASILACTON® 50 y para qué se utiliza
2. Antes de tomar LASILACTON® 50
3. Cómo debo tomar LASILACTON® 50
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener LASILACTON® 50
6. Información adicional

1. QUÉ ES LASILACTON® 50 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

LASILACTON® 50 cápsulas es un diurético. Actúa aumentando la eliminación de orina (diurético) y reduciendo la presión arterial (antihipertensivo).

Siempre bajo la prescripción de su médico, este medicamento está indicado para el tratamiento de:

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis) y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Enfermedades causadas por una producción anormalmente elevada de una hormona natural (aldosterona).

2. ANTES DE TOMAR LASILACTON® 50

Lea atentamente las instrucciones que se proporcionan en el apartado 3 (ver "Como tomar LASILACTON® 50").

No tome LASILACTON® 50:

- en caso de ser alérgico/a a LASILACTON® 50, a los medicamentos del tipo LASILACTON® 50 (sulfonamidas o espironolactona), o a cualquiera de los demás componentes de LASILACTON® 50.
- en el caso de que disminuya su volumen total de sangre (hipovolemia), o sufra deshidratación.
- si sufre problemas graves en los riñones, acompañados de una disminución en la eliminación de orina (insuficiencia renal con anuria), que no responda a este medicamento.
- si disminuye gravemente su nivel de potasio en sangre (hipopotasemia grave).
- si presenta elevados niveles de potasio en sangre.
- si sufre deficiencia grave de sales de sodio en sangre (hiponatremia grave).
- en caso de encontrarse en estado precomatoso y comatoso (asociado a encefalopatía hepática).

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17 - Aprobado por
Disposición N°:.....

IF-2017-27769489-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 6

S.A.
Marilisa R. Orman
Farma. Coutica - M.N. 16.040
Directora Técnica



ORIGINAL

SANOFI

- si sufre una enfermedad llamada de Addison, que produce un daño de la corteza suprarrenal dando lugar a una deficiencia hormonal.
- si está usted amamantando a un bebé (ver "Tenga especial cuidado con LASILACTON® 50").

Tenga especial cuidado con LASILACTON® 50:

- si usted tiene problemas de eliminación de orina, sobre todo al inicio del tratamiento.
- si su presión arterial es baja (hipotensión).
- si usted tiene un riesgo elevado de sufrir un descenso pronunciado de la presión arterial (pacientes con estenosis coronaria o cerebral significativa).
- si usted padece diabetes mellitus latente o manifiesta.
- si sufre gota.
- si tiene problemas de riñón graves, asociados a enfermedad grave del hígado (síndrome hepato renal)
- si sus niveles de proteínas en sangre son bajos (hipoproteïnemia), además de padecer por ejemplo síndrome nefrótico (ver "Posibles efectos adversos").
- en niños prematuros (ver "Posibles efectos adversos").
- durante su tratamiento con LASILACTON® 50, generalmente se requerirá un control periódico de sus niveles en sangre, de sodio, potasio y creatinina, y en especial si usted sufre una pérdida grave de líquidos, por vómitos, diarrea o sudoración intensa (deshidratación o hipovolemia), ya que su médico podría requerir la interrupción del tratamiento.
- si está tomando aminoglucósidos u otros medicamentos que afecten a la capacidad auditiva.
- si pacientes mayores de 65 años con demencia están tomando risperidona. La risperidona es un medicamento que se utiliza para tratar ciertas enfermedades mentales, como la demencia (enfermedad que se caracteriza por presentar varios síntomas: pérdida de memoria, problemas para hablar, problemas para pensar).
- si usted está medicado con colestiramina.
- Existe la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No tome LASILACTON® 50 si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas.

No tome LASILACTON® 50 si está amamantando a su hijo.

Conducción y uso de máquinas:

Ciertos efectos adversos ocasionados tras la administración de LASILACTON® 50 como por ejemplo somnolencia y descenso pronunciado de la presión arterial, podrían disminuir su capacidad de concentración y de reacción, y por tanto podría suponer un riesgo para aquellas situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia, como por ejemplo la conducción de vehículos o utilización de maquinaria.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunas sustancias pueden ver aumentada su toxicidad en el oído y en el riñón, si son administradas junto con este medicamento. De ahí que si se administran conjuntamente, sea bajo estricto control médico, entre estas sustancias están:

- Antibióticos aminoglucósidos (medicamentos para las infecciones) tipo gentamicina, kanamicina y tobramicina.
- Medicamentos para el cáncer (Cisplatino).

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17 - Aprobado por Disposición N°:.....

IF-2017-27769489-APN-~~DERM#ANMAT~~ página 2 de 6

Natalia R. Donati
Farmacéutica M.N. 16.044
D.E. Directora Técnica



SANOFI

19
ORIGINAL

Este medicamento y sucralfato no deben ser administrados conjuntamente, con un intervalo menor de 2 horas, ya que el efecto de LASILACTON® 50 podría verse reducido.

Este medicamento puede debilitar el efecto de otros medicamentos.

- Medicamentos usados para la diabetes (antidiabéticos).
- Medicamentos usados para elevar la presión arterial (simpaticomiméticos con efecto hipertensor por ejemplo, epinefrina y norepinefrina).

También puede aumentar la acción de otros medicamentos como:

- Medicamentos para el asma (teofilina).
- Relajantes musculares tipo curare.
- Medicamentos para la depresión (litio), pudiendo potenciar los efectos perjudiciales del litio sobre el corazón o el cerebro.
- Salicilatos.
- Medicamentos hipotensores (para disminuir la presión arterial), como diuréticos, inhibidores de la ECA, o un antagonista de los receptores de angiotensina II.
- Medicamentos tóxicos para el riñón.

Algunos medicamentos para la inflamación y el dolor, por ejemplo, indometacina (antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetil salicílico) y medicamentos para la epilepsia (fenitoína) pueden reducir el efecto de LASILACTON® 50.

Además pueden reducir el efecto de LASILACTON® 50 o ver aumentados sus efectos adversos (por reducir la eliminación renal de estos medicamentos), medicamentos como probenecid y metotrexato u otros medicamentos que sufran secreción significativa por el riñón.

Las siguientes sustancias pueden reducir los niveles de potasio en sangre (hipopotasemia) si se administran con LASILACTON® 50:

- Medicamentos para la inflamación (corticosteroides).
- Carbénoxolona.
- Cantidades importantes de regaliz.
- Uso prolongado de laxantes para el estreñimiento.

Algunas alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia) podrían aumentar la toxicidad de algunos medicamentos para el corazón (por ejemplo, digitálicos y medicamentos inductores del síndrome de prolongación del intervalo QT).

Algunos pacientes que reciban altas dosis de antibióticos del tipo de las cefalosporinas pueden sufrir disminución de la función del riñón.

La administración conjunta de LASILACTON® 50 y ciclosporina A puede producir artritis gotosa.

Aquellos pacientes con alto riesgo de nefropatía por contraste que reciben LASILACTON® 50, pueden sufrir deterioro de la función del riñón.

La administración de LASILACTON® 50 junto a risperidona en pacientes mayores de 65 años con demencia, podría aumentar la mortalidad.

La administración de LASILACTON® 50 junto a levotiroxina puede alterar los niveles totales de hormona tiroidea, por lo que su médico puede indicar que los niveles de hormona tiroidea sean monitoreados.

3. CÓMO DEBO TOMAR LASILACTON® 50

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.

Recuerde tomar su medicamento.

Tome LASILACTON® 50 durante el desayuno y/o almuerzo, ingiriéndolo sin masticar y con suficiente cantidad de agua (1 vaso de agua).

Si estima que la acción de LASILACTON® 50 es demasiado fuerte o débil comuníquese a su médico o farmacéutico.

Su médico le prescribirá la menor dosis suficiente para producir el efecto deseado.

En adultos el tratamiento recomendado es de 1 cápsula diaria. La dosis de mantenimiento es de medio a un comprimido al día y la dosis máxima será la indicada por su médico y dependerá de su respuesta al tratamiento.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con LASILACTON® 50. No suspenda su tratamiento antes.

Ultima Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17 - Aprobado por
Disposición N°:.....

IF-2017-27769489-APN-DERMI#ANMAT
Página 3 de 6
Natalia F. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.1
Co-Directora Técnica



ORIGINAL

SANOFI

Si usted toma más LASILACTON® 50 del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo, acompañado de este prospecto.

Una sobredosificación accidental podría dar lugar a una disminución grave de la presión arterial (que puede evolucionar a shock), problemas en el riñón (insuficiencia renal aguda), problemas en la coagulación (trombosis), delirio, parálisis que afecta a músculos blandos (parálisis flácida), apatía y confusión.

No se conoce un antídoto específico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, (datos de contacto al final del texto) indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar LASILACTON® 50:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos LASILACTON® 50 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Al igual que con otros diuréticos, tras la administración prolongada de este medicamento puede aumentar la eliminación de sodio (hiponatremia), cloro (alcalosis hipoclorémica) y en consecuencia de agua.

También, al inicio del tratamiento, debido a la furosemida, podría aumentar la pérdida de potasio (hipopotasemia), calcio y magnesio. Estas alteraciones se manifiestan con sed intensa, dolor de cabeza, confusión, calambres musculares, contracción dolorosa de los músculos especialmente de las extremidades (tetania), debilidad muscular, alteraciones del ritmo cardíaco y síntomas gastrointestinales.

Sin embargo, con el avance de la terapia, por efecto de la espironolactona, podría aumentar el nivel de potasio en sangre, produciéndose en una situación grave llamada hiperpotasemia. Si tiene alteraciones del ritmo cardíaco, sensación de hormigueo, debilidad muscular, parálisis flácida o espasmos musculares, deje de tomar LASILACTON® 50 y avise a su médico inmediatamente. En particular en pacientes ancianos, LASILACTON® 50 puede dar lugar o bien contribuir a la aparición de un descenso del volumen total de sangre, deshidratación y alteraciones de la coagulación (trombosis).

La furosemida puede provocar o agravar las molestias de los pacientes con dificultad para orinar, así pues, se puede producir una retención aguda de orina con posibles complicaciones secundarias, como también una falla renal especialmente en el contexto de perfusión renal decreciente.

En raras ocasiones se han comunicado casos de problemas en el riñón que puede ser consecuencia de una reacción renal de tipo alérgico (nefritis intersticial).

El tratamiento con LASILACTON® 50 puede dar lugar a elevaciones temporales de los niveles en sangre de urea, y creatinina, y aumento de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, y ácido úrico pudiendo dar lugar a ataques de gota.

Ocasionalmente se puede reducir excesivamente del número de plaquetas (trombocitopenia). En casos raros se puede producir leucopenia (disminución de los glóbulos blancos), eosinofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos, los eosinófilos), o fiebre; en casos aislados puede aparecer agranulocitosis (disminución de un tipo de glóbulos blancos, los granulocitos), y disminución del número de glóbulos rojos (anemia aplásica o anemia hemolítica).

Pueden aparecer trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. **Se reportaron casos de rabdomiólisis (manifestado clínicamente con dolores musculares y alteraciones de laboratorio) con frecuencia desconocida, a menudo en situaciones donde el potasio en sangre es muy bajo.**

LASILACTON® 50 puede disminuir la tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus se puede observar un deterioro del control metabólico, pudiendo manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se puede producir un descenso de la presión arterial. Cuando este es pronunciado, puede originar un empeoramiento de la capacidad de concentración y reacción, obnubilación leve, sensación de presión en la cabeza, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión,

93
ORIGINAL

SANOFI

sequedad de boca, imposibilidad de mantener la posición erguida (intolerancia ortostática). En raras ocasiones se han descrito casos de inflamación alérgica de los vasos sanguíneos (vasculitis). Ocasionalmente se pueden producir reacciones en la piel y mucosas, como picor, sarpullido, ampollas, reacciones liquenoides y otras reacciones más graves como eritema multiforme, penfigoide bulloso (enfermedad autoinmune de la piel), síndrome de Stevens-Johnson (reacciones vesiculosas graves de la piel y las membranas mucosas), necrosis epidérmica tóxica (alteración grave de la piel caracterizada por la formación de ampollas y lesiones exfoliativas), dermatitis exfoliativa, púrpura y reacción alérgica al sol (fotosensibilidad). En raras ocasiones tienen lugar reacciones graves de tipo alérgico (anafilácticas o anafilactoides).

Raramente se puede producir una sensación de hormigueo en las extremidades (parestias), encefalopatía (alteraciones mentales en pacientes con problemas de hígado) Con frecuencia desconocida: dolor de cabeza, ataxia, pesadez/somnolencia, letargo, mareos, desmayo o pérdida de conciencia.

En raras ocasiones pueden aparecer problemas auditivos y sensación subjetiva de tintineo (tinnitus), reversible, en pacientes con problemas graves de riñón y/o disminución de los niveles de proteínas en sangre (hipoproteinemia). Se han reportado casos de sordera, a veces irreversible, con el uso de furosemida.

Raramente pueden aparecer trastornos digestivos como náuseas, vómitos o diarrea. Pueden ocurrir mareos o calambres musculares en el contexto de una deshidratación, disminución del volumen de líquido en su cuerpo o aumento del potasio en sangre. En casos aislados se pueden desarrollarse problemas hepáticos, como colestasis intrahepática, aumento de las enzimas hepáticas, o inflamación del páncreas (pancreatitis aguda), como también hepatitis.

Aumento del tamaño del busto, cambios en la voz. Estos efectos son dosis dependientes y pueden ocurrir tanto en hombres como en mujeres. El agrandamiento del busto en los hombres es dependiente de la duración de la terapia y es reversible.

En mujeres, pueden ocurrir irregularidades en el ciclo menstrual, incluyendo amenorrea.

Existe la posibilidad (frecuencia desconocida) de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. COMO DEBO CONSERVAR Y MANTENER LASILACTON® 50

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. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de LASILACTON® 50

Los principios activos de LASILACTON® 50 son furosemida y espironolactona. Cada cápsula contiene: 50 mg de espironolactona y 20 mg de furosemida.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, estearato de magnesio, carboximetil almidón sódico, lactosa y talco.

Contenido del envase

LASILACTON® 50 se presenta en envases con 30 cápsulas.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Natalia R. Donati
Farmacéutica M.N. 11
Córdoba, Argentina

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17 - Aprobado por IF-2017-27769489-APN-DEPM#ANMAT
Disposición N°:.....



94
ORIGINAL

SANOFI

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.983

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO 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

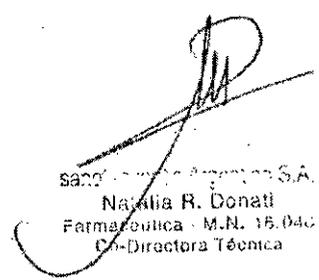
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPORTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17- Aprobado por Disposición N°....


Sanofi Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 15.040
Co-Directora Técnica

Última Revisión: CCDS V12_Lasilacton 50_PIP_sav012/Jul17 -- Aprobado por IF-2017-27769489-APN-DERM#ANMAT
Disposición N°:.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27769489-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Noviembre de 2017

Referencia: 13202-17-4 PACIENTE LASILACTON 25-40 CERT 37983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.10 10:53:06 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.10 10:53:07 -03'00'