



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6338**

BUENOS AIRES, 16 OCT 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011699-13-2 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 el producto LASIRIDE / FUROSEMIDA – AMILORIDA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 40 mg – 5 mg, autorizado por el Certificado N° 31.534.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6338**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 35 a 61, e información para el paciente de fojas 62 a 66, 68 a 72 y 74 a 79, desglosando de fojas 35 a 43 y 62 a 66, para la Especialidad Medicinal denominada LASIRIDE / FUROSEMIDA - AMILORIDA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 40 mg- 5 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 31.534 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 e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011699-13-2

DISPOSICIÓN N° **6338**

2

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



6338

**PROYECTOS PARA:**

PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN (páginas 1 a 9)
INFORMACIÓN PARA PACIENTES (páginas 10 – 14)

LASIRIDE®
FUROSEMIDA – AMILORIDA CLORHIDRATO 40/5 mg
Comprimidos - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Furosemida 40 mg

Amilorida clorhidrato 5 mg

Excipientes. Almidón de maíz 37,50 mg; Amarillo de quinolina (laca aluminica) 0,55 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Lactosa monohidrato 78,45 mg; Sílice coloidal anhidra 0,50 mg; Talco 2,50 mg.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente diurético con efecto ahorrador de potasio.

Código ATC: C03EB01

INDICACIONES

- Retención de líquidos causada por enfermedades cardíacas, hepáticas o renales.
- Hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**FARMACODINAMIA****a. Modo de acción****a.1. 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 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ 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) 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 haber atenuación de la actividad salurética. La furosemida causa una estimulación dosis-dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En insuficiencia cardíaca, la furosemida produce una reducción 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, debido a su efecto natriurético, la furosemida disminuye la reactividad vascular a las 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.

a.2. Amilorida

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 1.956
Directora Técnica

La amilorida bloquea los canales de sodio en el tubo colector. Esto produce el aumento de la excreción de sodio y la disminución de la excreción de potasio. Una consecuencia secundaria del aumento de la excreción de sodio es que también se incrementa la excreción de orina (debido al agua ligada osmóticamente).

b. Características

b.1. Furosemida

El efecto diurético de la furosemida se inicia dentro de la primera hora en el caso de dosificación oral.

Un incremento dosis-dependiente de la diuresis y la natriuresis fue observado en sujetos sanos que recibían dosis de furosemida de 10 a 100 mg. La duración de acción en personas sanas es aproximadamente de 3 horas luego de una dosis oral de 40 mg. En los pacientes, la relación entre las concentraciones intratubulares de furosemida libre (estimada usando la tasa de excreción de furosemida en orina) y su efecto natriurético tiene la forma de una curva sigmoidea con una mínima tasa efectiva de excreción de furosemida de aproximadamente 10 microgramos por minuto.

El efecto de la furosemida es reducido si hay secreción tubular disminuida o unión de la droga a la albúmina intra-tubular.

b.2. Amilorida

El efecto de la amilorida comienza aproximadamente 2 horas después de la administración oral. El efecto de una dosis única dura más de 10 horas (hasta 24 horas).

FARMACOCINÉTICA

a. Furosemida

La furosemida se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. El t_{max} es de 1 a 1,5 horas para Lasiride® comprimidos 40 mg. La absorción de la droga muestra mayor variabilidad inter e intra individual.

La biodisponibilidad de furosemida en voluntarios sanos es de aproximadamente 50 a 70% para los comprimidos. En los 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 el síndrome nefrótico).

El volumen de distribución de la furosemida es de 0,1 a 0,2 l/kg de peso corporal. El volumen de distribución puede ser mayor dependiendo de la enfermedad subyacente.

La furosemida se liga en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más del 98%), principalmente a la albúmina. -Se elimina mayormente como droga sin cambios, principalmente por secreción en el túbulo proximal.

Después de la administración 60 a 70% de la dosis de furosemida es excretada de esta manera. . . Entre el 10 y el 20% de las sustancias encontradas en orina equivale al metabolito glucurónico de furosemida

La dosis remanente es excretada en las heces, probablemente siguiendo la secreción biliar.

La furosemida se excreta en la leche materna. La furosemida atraviesa la barrera placentaria y se transfiere al feto lentamente. Se encuentra en iguales concentraciones en el feto o en el recién nacido que en la madre.

Poblaciones especiales:


Personas de edad avanzada, Insuficiencia cardiaca congestiva, Hipertensión severa

La eliminación de la furosemida está disminuida debido a la función renal reducida en estos pacientes.

Pacientes pediátricos, prematuros y nacidos a término

Dependiendo de la madurez del riñón la eliminación de la furosemida puede estar disminuida. El metabolismo de la droga también está reducido si la capacidad de glucuronización del infante está deteriorada. El tiempo de vida media es menor a doce horas en infantes con 33 semanas de vida pos-concepción. En los infantes de dos meses o más el clearance es el mismo que en adultos.

Afección hepática



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

En la insuficiencia hepática la vida media de la furosemida está aumentada en un 30% a 90% principalmente debido a un aumento en el volumen de distribución. Adicionalmente en este grupo de pacientes hay una gran variación en todos los parámetros farmacocinéticos.

Afección renal

La biodisponibilidad de furosemida no está alterada en pacientes con insuficiencia renal terminal. En la insuficiencia renal la eliminación de furosemida está disminuida y la vida media prolongada; el tiempo de vida media puede estar aumentado a 24 horas en pacientes con insuficiencia renal severa.

En el síndrome nefrótico, la disminución en la concentración de proteínas plasmáticas lleva a un aumento de la concentración de furosemida desligada (libre). Por otra parte la eficacia de la furosemida está disminuida en estos pacientes debido a la unión a la albúmina intratubular y a la disminución de la secreción tubular.

La furosemida es poco dializable en pacientes sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal y diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD).

b. Amilorida

La absorción enteral de amilorida es incompleta (aprox. 50%).

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 3 a 4 horas de la administración oral. La vida-media plasmática de la amilorida es de aproximadamente 6 a 9 horas. La amilorida no se metaboliza.

La vida media en plasma de la amilorida es aproximadamente de 6 a 9 horas.

Durante las primeras 24 a 72 horas después de la administración oral, aproximadamente del 20 al 50% de la droga se excreta por la orina sin cambios. Aproximadamente el 40% de la dosis se excreta por heces.

La amilorida pasa a la leche materna en ratas. No se sabe si esto también ocurre en los seres humanos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología en adultos está generalmente basada en las siguientes pautas:

- por lo general se toma un comprimido por día, a la mañana;
- si es necesario, se puede aumentar la dosificación a 2 comprimidos diarios; en este caso, se recomienda dividir la dosis y tomar 1 comprimido a la mañana y otro al mediodía.

Administración

Ingerir los comprimidos con suficiente cantidad de agua (aproximadamente medio vaso) y, preferiblemente, con el estómago vacío.

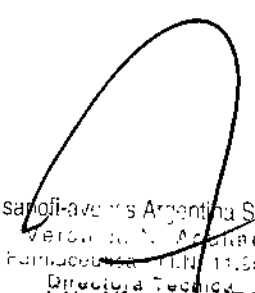
CONTRAINDICACIONES

Lasiride® no se debe usar:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a la furosemida, amilorida, sulfonamidas o derivados sulfonamídicos, o a cualquiera de los excipientes de Lasiride®. Pacientes alérgicos a sulfonamidas pueden mostrar sensibilidad cruzada a la furosemida.
- en pacientes con hiperpotasemia;
- en pacientes con hipopotasemia severa (sin embargo, si la hipopotasemia se produce durante el tratamiento puede ser generalmente corregida sin la interrupción de la administración de Lasiride®);
- en pacientes con hipovolemia o deshidratación.
- en pacientes con la función renal deteriorada y clearance de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m² de área de superficie corporal, insuficiencia renal aguda o anuria;
- en pacientes con hiponatremia severa;
- en pacientes en estado de coma y pre-comatoso asociados con encefalopatía hepática.
- durante el embarazo;
- en mujeres que están amamantando.

ADVERTENCIAS

No se dispone de experiencia con el uso de Lasiride® en niños.

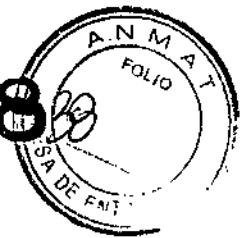


Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Acuña
Farmacóloga - C.N. 11.556
Directora Técnica



SANOFI

6338



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), el aumento de producción de orina puede provocar o agravar las molestias. Debido a esto, estos pacientes requieren control cuidadoso, especialmente en la primera etapa del tratamiento.

El tratamiento con Lasiride® 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 un deterioro hepático severo.
- Hipoproteinemia (por ej., asociada con síndrome nefrótico), ya que podría debilitarse el efecto de furosemida pero potenciarse su ototoxicidad.

Durante el tratamiento con furosemida deben controlarse regularmente sodio, potasio, creatinina y glucosa en sangre. Particularmente se recomienda un control 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. Esto puede requerir discontinuación temporaria de Lasiride®.

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 Lasiride® se ingiera simultáneamente con otras drogas que puedan llevar a un aumento de la concentración de potasio.

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 sola (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 (Léase: "Contraindicaciones").

Interacciones

Con Alimentos

La ingesta conjunta de furosemida con alimentos parece afectar la cantidad y extensión de su absorción dependiendo de la forma farmacéutica utilizada.

Se recomienda que la formulación oral de LASIRIDE® sea ingerida con el estómago vacío.

a. Asociaciones no recomendadas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacóloga - N. 11.556
Dirección Técnica

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 Lasiride®.

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 Lasiride® solo si hay razones médicas apremiantes.

b. 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.

No deben administrarse Lasiride® 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.

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.

Los pacientes que están recibiendo diuréticos pueden ser afectados por hipotensión severa y deterioro de la función renal incluyendo casos con insuficiencia 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 (IECA) 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: Hay que tener cuidado y considerar el riesgo y el beneficio 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.

c. Asociaciones a tener en cuenta

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

La administración concomitante con AINEs, incluyendo ácido salicílico, puede reducir el efecto de Lasiride®. En pacientes con deshidratación o hipovolemia la administración de AINEs puede causar insuficiencia renal aguda. La toxicidad por salicilatos puede incrementarse con el uso de furosemida. Puede presentarse una atenuación del efecto de Lasiride® después de la administración concurrente de fenitoína.

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

La amilorida 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) debidas a furosemida. La amilorida puede causar aumento de los niveles plasmáticos de digoxina.

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 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



SANOFI

633810



niveles séricos y – en consecuencia – al aumento del riesgo de efectos adversos debidos a ambas medicaciones.

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 del tipo curare o de la teofilina podrían potenciarse.

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

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

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.

Carcinogénesis.

Furosemida: La furosemida, en la cantidad aproximada de 200mg/kg de peso corporal (14,000ppm) diarios fue administrada a ratones hembra y ratas con su dieta durante un período de dos años. Se notó un incremento de la incidencia de adenocarcinoma mamario en los ratones pero no en las ratas. (morfológicamente idénticos a los tumores ocurridos espontáneamente observados en un 2% a 8% de los animales control). En consecuencia, parece improbable que esta incidencia de tumores sea relevante en el tratamiento de humanos. De hecho, no hay evidencia del incremento en la incidencia de adenocarcinoma mamario humano seguido del uso de furosemida. Sobre la base de estudios epidemiológicos no es posible establecer una clasificación carcinogénica para furosemida. En un estudio de carcinogénesis se administró a ratas una dosis diaria de 15 y 30mg/kg de peso corporal. Ratas macho en la categoría de dosis de 15 mg/kg, pero en la categoría de dosis de 30 mg/kg, mostraron un incremento marginal en tumores no comunes. Estos hallazgos se consideran incidentales.

El test de carcinogénesis de vejiga inducida por nitrosamina en ratas no mostró evidencia para sugerir que furosemida es un factor promotor.

Amilorida: ensayos en roedores y ratas no demostraron evidencia de carcinogenicidad.

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.

Amilorida: en ensayos estándar de mutagenicidad, la amilorida ha demostrado que no tiene potencial mutagénico.

Teratogenicidad.

Furosemida: No se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos relevantes luego del tratamiento con furosemida en varias especies de mamíferos, incluyendo ratón, rata, conejo y perro. Un retardo en la maduración renal – una reducción en el número de glomérulos diferenciados – fue descrito en la progenie de ratas tratadas con 75mg de furosemida por kg de peso corporal durante los días 7 a 11 y 14 a 18 de embarazo.

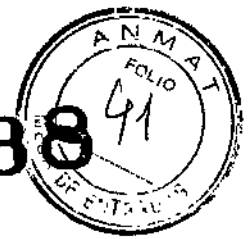
Furosemida atraviesa la barrera placentaria y en sangre del cordón umbilical alcanza un 100% de concentración en suero materno. A la fecha no se detectaron malformaciones en humanos que puedan estar ligadas a la exposición a furosemida. Sin embargo no ha sido adquirida suficiente experiencia que permita una evaluación concluyente de los posibles efectos dañinos sobre el embrión/feto.

Urolitiasis y nefrocalcinosis fueron observados siguiendo el tratamiento con furosemida de infantes prematuros.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacóloga - C.R. 11.956
Directora Técnica



6338



SANOFI

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de furosemida en infantes cuando se ingiere con la leche materna.

Amilorida: las pruebas en ratones, conejos y hámsters no mostraron indicaciones de efectos teratogénicos. En ratas, dosis de 5 veces o más la dosis máxima esperada en humanos, han demostrado afectar el crecimiento y supervivencia de las crías. En humanos no se notó interferencia en el desarrollo intrauterino luego de la administración de amilorida.

Trastornos de la fertilidad

Furosemida: Furosemida no generó deterioro de la fertilidad de ratas macho y hembra a dosis diarias de 90mg/kg de peso corporal, ni de ratones macho y hembra a dosis orales diarias de 200mg/kg de peso corporal.

Amilorida: Estudios en ratones, conejos y hámsters no mostraron efectos sobre el potencial reproductivo.

Ototoxicidad

Furosemida: Furosemida puede interferir con el proceso de transporte en la estría vascular del oído interno, posiblemente llevando a un desorden de audición, en general reversible.

Embarazo

Lasiride® no debe ser usada durante el embarazo.

Lactancia

Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Lasiride®.

Uso en niños

No se dispone de información sobre el uso en niños.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Léase: "Farmacocinética", "Contraindicaciones", "Precauciones y advertencias" e "Interacciones".

Pacientes con intolerancia a la galactosa

Debido a la presencia de lactosa en los excipientes, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y la utilización de máquinas

Durante el tratamiento con Lasiride® algunos efectos adversos (por ejemplo caída en la presión arterial) pueden afectar 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.

REACCIONES ADVERSAS

Cuando resulte aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS será 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

- Aumento de la excreción de sodio y cloro y, consecuentemente, de agua.
- Aumento en la excreción de otros electrolitos (en particular: 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 amilorida), particularmente en pacientes con deterioro de la función renal. En caso de pulso irregular, cansancio o debilidad muscular (por ej., en las piernas), en

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Votónica 1.100 - Bar
Lanus - Tucumán - M.P. 17.656
Directora



633842



SANOFI

particular se debe evaluar la posibilidad de hiperpotasemia. Deben corregirse los trastornos del balance electrolítico, especialmente si son importantes.

- Trastornos electrolíticos sintomáticos
 - Alcalosis metabólica La furosemida puede contribuir al desarrollo o agravamiento de la alcalosis metabólica (por ej., en pacientes con cirrosis hepática descompensada), así como la amilorida puede contribuir al desarrollo o agravamiento de la acidosis metabólica.
 - 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 transitorio de los niveles séricos de creatinina y urea.
 - Aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos
 - Aumento en los niveles séricos de ácido úrico, pudiendo presentarse ataques de gota.
 - Disminución de la tolerancia a la glucosa; puede manifestarse una diabetes mellitus latente.
 - Síndrome pseudo-Bartter debido al mal uso y/o uso sostenido de furosemida.
- **Trastornos vasculares**
 - Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática.
 - Tendencia a la trombosis.
 - Vasculitis.
 - **Trastornos renales y urinarios**
 - Retención aguda de orina en pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario.
 - Nefritis intersticial.
 - Nefrocalcinosis / nefrolitiasis en niños prematuros.
 - **Trastornos gastrointestinales**
 - Náuseas, vómitos, diarrea.
 - Pancreatitis aguda.
 - **Trastornos hepatobiliares**
 - Colestasis intrahepática, aumento en las transaminasas hepáticas.
 - **Trastornos de oído y laberínticos**
 - Trastornos de la audición y Tinnitus (usualmente transitorios), especialmente en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (ej: síndrome nefrótico).
 - Se han reportado casos de sordera, a veces irreversibles luego de la administración de furosemida
 - **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo**
 - Picazón, urticaria, rash o lesiones bullosas, eritema multiforme, penfigoide buloso, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, púrpura, fotosensibilidad., Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) y erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
 - **Trastornos del sistema inmune**
 - Reacciones anafilácticas o anafilactoideas severas (con, por ej., shock).
 - **Trastornos del sistema nervioso**
 - Parestesias.
 - Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular.
 - **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**
 - Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
 - Eosinofilia.

a

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilera
Farmacéutica I.N. 11.956
Directora General

- Hemoconcentración.

- **Trastornos generales**
- Fiebre.

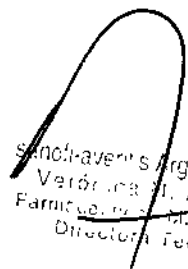
SOBREDOSIFICACIÓN

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), insuficiencia renal aguda, trombosis, estados de delirio, parálisis flácida, apatía y confusión.

No se conocen antídotos específicos para furosemida. 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 (léanse al final del prospecto).



Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguirre
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica



PROYECTO PARA

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

LASIRIDE®
FUROSEMIDA – AMILORIDA CLORHIDRATO 40/5 mg
Comprimidos - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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.

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es LASIRIDE® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar LASIRIDE®
3. Cómo tomar LASIRIDE®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LASIRIDE®
6. Información adicional

1. QUÉ ES LASIRIDE® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El componente amilorida del LASIRIDE® pertenece al grupo de medicamentos llamados antialdiuréticos (ahorradores de potasio); amilorida es también un débil diurético. El componente hidroclorotiazida del LASIRIDE® pertenece al grupo de medicamentos llamados diuréticos (tiazidas).

LASIRIDE® actúa haciendo que los riñones eliminen más agua y sales y retengan más potasio. Esto ayuda a reducir la hipertensión y algunas formas de edema, mientras que al mismo tiempo ayuda al mantenimiento de los niveles normales de potasio en sangre.

LASIRIDE® está indicado para el tratamiento de la hipertensión (tensión arterial alta), en especial en pacientes que presentan niveles bajos de potasio; edema de origen cardíaco (hinchazón de tobillos, pies o piernas, debido a retención de agua); o ascitis (acumulación de agua en el abdomen) debida a cirrosis (enfermedad del hígado).

2. ANTES DE TOMAR LASIRIDE®

No tome LASIRIDE®

- si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de amilorida, a la hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de LASIRIDE®.
- si es alérgico a algún medicamento derivado de las sulfonamidas (consulte a su médico si no está seguro de qué medicamentos son derivados de las sulfonamidas).
- si por naturaleza tiene elevados niveles de potasio en sangre.
- si está tomando otros medicamentos o suplementos que incrementan la cantidad de potasio en sangre.
- si tiene enfermedad de los riñones.

Consulte a su médico si no está seguro si debe empezar a tomar LASIRIDE®.

Tenga especial cuidado con LASIRIDE®

- si usted padece o ha padecido algún problema médico o cualquier alergia informe a su médico.
- informe a su médico si tiene niveles elevados de potasio en plasma. Informe a su médico si tiene alguna enfermedad del corazón o de los pulmones, problemas de hígado o de los

riñones, gota o lupus eritematoso (enfermedad de tipo autoinmune), o si está siendo tratado con otros diuréticos. En tales casos, su médico podría modificar la dosis de sus medicaciones.

- si tiene diabetes (niveles altos de azúcar en la sangre), consulte a su médico, ya que el tratamiento con tiazidas puede requerir un ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina.
- antes de intervenciones quirúrgicas o anestesia (incluso en el dentista) informe al médico o dentista que está tomando LASIRIDE®, ya que puede producirse un descenso repentino de la presión sanguínea asociado a la anestesia.
- No ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños, por lo tanto no se recomienda la administración en menores.
- Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizando recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En general se puede tomar LASIRIDE® con otros medicamentos. No obstante es importante informar al médico de cualquier otro medicamento que esté tomando, incluidos aquellos sin receta, ya que algunos medicamentos pueden comprometer la acción de otros.

Es especialmente importante que su médico sepa si está tomando algún inhibidor de la ECA (utilizados para tratar la tensión arterial alta), otros medicamentos ahorradores de potasio o suplementos de potasio.

Informe también a su médico si está tomando otros medicamentos antihipertensivos, otros diuréticos, resinas que reducen los niveles altos de colesterol, antidiabéticos incluida la insulina, relajantes musculares, aminas presoras como la adrenalina (medicamentos utilizados en caso de paro cardíaco o reacciones alérgicas graves), esteroides, ciertos analgésicos y antiinflamatorios, medicamentos que disminuyen la acción de las defensas del organismo (ciclosporina, tacrolimus) o litio (medicamento usado en algunos tipos de depresión). El uso de sedantes, narcóticos, tranquilizantes, alcohol y analgésicos puede aumentar el efecto antihipertensivo de LASIRIDE®, por lo que debe informar al médico si toma alguno de ellos.

Toma de LASIRIDE® con los alimentos y bebidas

Informe a su médico si toma suplementos de potasio o ingiere una dieta rica en potasio.

Embarazo y lactancia

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

El uso de LASIRIDE® no se recomienda durante el embarazo.

El componente hidroclorotiazida de LASIRIDE® pasa a la leche materna. En caso de ser imprescindible el tratamiento con este medicamento, la lactancia debe ser interrumpida.

Conducción y uso de máquinas

No se dispone de datos de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de LASIRIDE®

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo de quinolina.

Puede provocar asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR LASIRIDE®

Siga exactamente las instrucciones de administración de LASIRIDE® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

El médico decidirá la dosis conveniente, según la condición del enfermo y si está o no tomando otros medicamentos.

Tome LASIRIDE® con el estómago vacío, ingiriéndolo sin masticar y con suficiente cantidad de líquido. Tome LASIRIDE® a diario. No ingiera más comprimidos de la dosis recetada.

- Edema de origen cardíaco: la dosis inicial habitual es un comprimido de LASIRIDE® al día.
- Hipertensión: la dosis inicial habitual es de un comprimido de LASIRIDE® tomado una vez al día o dividido en dos dosis.
- Cirrosis con ascitis: la dosis habitual es un comprimido de LASIRIDE® tomado una vez al día.

Esta dosis puede ser aumentada por su médico si es necesario, sin exceder de dos comprimidos al día. En algunos pacientes, el tratamiento de mantenimiento puede ser controlado con pautas posológicas intermitentes si su médico así se lo indica.

Los comprimidos pueden dividirse para facilitar el ajuste de la dosis si su médico así se lo indica. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con LASIRIDE®. No suspenda el tratamiento antes, ya que sólo su médico sabe lo que le conviene.

Uso en niños

No ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños, por lo tanto no se recomienda la administración en menores.

Si toma más LASIRIDE® del que debiera

En caso de sobredosis los síntomas más probables serán una sensación de aturdimiento o mareo, debido al descenso de la presión sanguínea y/o sed excesiva, confusión, reducción del volumen de orina o palpitaciones rápidas (latidos del corazón fuertes y rápidos).

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 LASIRIDE®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: alteraciones en el recuento de las células de la sangre, manchas rojas en la piel.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: más frecuentemente: anorexia (pérdida de apetito); puede producir cambios en su análisis de sangre relativos al recuento de sodio, potasio, glucosa y ácido úrico. También puede aumentar los niveles de glucosa en orina. Gota, deshidratación.

Trastornos psiquiátricos: falta de sueño, nerviosismo, confusión mental, depresión, sensación de sueño, agitación, reducción del deseo sexual.

Trastornos del sistema nervioso: más frecuentemente: dolor de cabeza, mareos; desvanecimientos, vértigo, sensación de hormigueo, estupor, temblores, encefalopatía (enfermedad del cerebro).

Trastornos oculares: alteraciones de la visión, hipertensión ocular (aumento de la tensión dentro del ojo).

Trastornos del oído y del laberinto: zumbidos en los oídos.

Trastornos cardíacos: arritmia (alteración de la frecuencia del corazón), taquicardia (aumento de la frecuencia del corazón), dolor en el pecho y palpitaciones (latidos del corazón fuertes y rápidos).

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática (sensación de mareo o aturdimiento debida al descenso de la presión sanguínea al ponerse de pie súbitamente) y otras anomalías del corazón.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, trastornos respiratorios, dolor de pecho, dificultad en la respiración, congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales: más frecuentemente: náuseas; vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, alteraciones del apetito, pesadez abdominal, flatulencia (gases), sed, hipo, mal sabor de boca, sequedad de boca, calambres, digestión difícil, inflamación del páncreas, dolor y/o úlcera de estómago.

Trastornos hepato biliares: puede producir cambios en su análisis de sangre relativos a los enzimas del hígado y bilirrubina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: más frecuentemente: erupción cutánea; picor, enrojecimiento, sudoración, caída del pelo, sensibilidad a la luz, inflamación de las glándulas salivales, aparición de ampollas, necrosis epidérmica tóxica (reacción grave de la piel que se caracteriza por la aparición de ampollas).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de extremidades, calambres musculares, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, dolor de cuello y hombros.

Trastornos renales y urinarios: alteraciones de la micción, disfunción renal incluyendo fallo de los riñones, inflamación de los riñones.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, malestar, debilidad, reacción alérgica, fiebre.

Cuando aparecen efectos adversos su médico le puede reducir la dosis de **LASIRIDE®** o interrumpir el tratamiento.

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. CONSERVACIÓN DE LASIRIDE®

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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 LASIRIDE®

- Los principios activos son clorhidrato de amilorida y hidroclorotiazida. Cada comprimido ranurado contiene 5 mg de clorhidrato de amilorida y 40 mg de hidroclorotiazida.
- Los demás componentes son: almidón de maíz, laca aluminica de amarillo de quinolina, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, talco.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

Aspecto del producto y contenido del envase

LASIRIDE® se presenta en envases de 30 comprimidos.

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

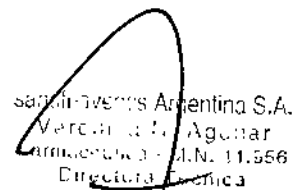
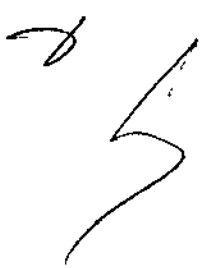
ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

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

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.



Sanoventas Argentina S.A.
Verónica A. Aguiar
Farmacéutica - A.N. 11.556
Directora Médica



6338

A.N.M.A.T.
Nº 66



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 31534

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

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 V7_LASIRIDE_sav006/Jul13 - Aprobado por Disposición N°

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