

LASILACTONA[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

cápsulas

100 mg + 20 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LASILACTONA®

espironolactona
furosemida

APRESENTAÇÃO

Cápsulas 100 mg + 20 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 100 mg de espironolactona e 20 mg de furosemida.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, glicolato sódico de amilopectina, talco, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- ascites em pacientes com doenças hepáticas (ex.: cirrose hepática);
- edema e congestão pulmonar decorrentes de insuficiência cardíaca;
- edema em pacientes com síndrome nefrótica, nos casos em que estão presentes concomitantemente distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico devido a níveis excessivamente elevados de aldosterona (hiperaldosteronismo) e que não responderam adequadamente a tratamento diurético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo comparou três diferentes regimes de tratamento da ascite: (1) espironolactona sequencial (espironolactona seguida por furosemida se necessário) (2) espironolactona em combinação com furosemida e (3) furosemida em monoterapia (Fogel et al, 1981). Os três regimes atingiram uma taxa de diurese comparável, entretanto o regime com furosemida isolada requereu aumento de doses. Por isso os autores concluíram que a diurese deve ser iniciada com um dos dois regimes com espironolactona, e não com furosemida isoladamente. Cem pacientes cirróticos não azotêmicos com ascite moderada foram randomizados para um tratamento com espironolactona e furosemida (Grupo 1: 50 pacientes) ou espironolactona isolada (Grupo 2: 50 pacientes). Se não houvesse resposta, as doses dos diuréticos eram aumentadas até 400 mg/d de espironolactona e 160 mg/d de furosemida. Nos pacientes do grupo 2 não responsivos a 400 mg/d de espironolactona, furosemida foi adicionada. Nos casos com uma resposta excessiva, a dose dos diuréticos foi reduzida. A taxa de resposta (98% no Grupo 1 vs. 94% no Grupo 2), a rapidez de mobilização da ascite e a incidência de complicações induzidas pela terapia com diuréticos foram similares em ambos os grupos. A necessidade de reduzir a dose de diurético foi significativamente maior no Grupo 1 que no Grupo 2 (68% vs. 34%; $P=0,002$). No tratamento da ascite moderada, espironolactona isolada parece ser tão eficaz e segura como espironolactona associada com furosemida. Como a espironolactona isolada requer menor ajuste de dose, seria mais adequada para o tratamento de ascite em paciente ambulatoriais (Santos J, 2003).

Um estudo avaliou o efeito em curto prazo do antagonismo da aldosterona com a espironolactona sobre a albuminúria na faixa nefrótica e a pressão arterial na nefropatia diabética. Vinte pacientes caucasianos com nefropatia diabética e albuminúria na faixa nefrótica (42500 mg/24 h) apesar do tratamento anti-hipertensivo recomendado, foram avaliados em estudo duplo-mascarado, randomizado, cruzado. Os pacientes foram tratados em ordem aleatória com espironolactona 25 mg uma vez ao dia e pareados para placebo por dois meses, em adição ao tratamento anti-hipertensivo em curso, incluindo um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador do receptor da angiotensina II, nas máximas doses recomendadas. A mediana (limites) do número de agentes anti-hipertensivos foi 3 (2–5). Após cada período de tratamento foram determinados albuminúria, pressão arterial ambulatorial nas 24 horas e taxa de filtração glomerular (TFG). Espironolactona, em adição ao tratamento recomendado para proteção renal, induziu uma redução de 32% (intervalo de confiança de 95% (IC): 21 – 42%) na albuminúria de (média geométrica (IC 95%)) 3718 (2910 – 4749) mg/24 h em relação ao tratamento com placebo ($P < 0,001$). Foi observada uma redução significativa da pressão arterial nas 24 horas de 6 (2 – 10)/4 (2 – 6) mm Hg e na pressão arterial no período diurno de 7 (3 – 12)/5 (3 – 7) mmHg ($P < 0,01$), embora a pressão arterial noturna permanecesse inalterada. A espironolactona induziu uma redução reversível insignificante na TFG de 3 mL/min/1,73 m² de 64 (27) l/min/1,73 m². Nenhum paciente foi excluído devido a eventos adversos. Os resultados sugerem que o tratamento com espironolactona em adição ao

tratamento recomendado para proteção renal incluindo bloqueio máximo do sistema renina-angiotensina pode oferecer proteção renal adicional em pacientes com nefropatia diabética e albuminúria na faixa nefrótica (Schjoedt KJ et al, 2006).

Em outro estudo realizado em oito homens hospitalizados com edema periférico grave e hipertensão leve, que não haviam recebido tratamento prévio, o uso de diuréticos (furosemida e espironolactona) reduziu a pressão arterial média devido a uma diminuição simultânea no débito cardíaco e na resistência periférica total. Cinco desses pacientes apresentavam edema periférico por cirrose compensada, dois tinham edema decorrente de síndrome nefrótica, e um apresentava edema decorrente de hipoalbuminemia de etiologia desconhecida. Nem o volume sanguíneo total ou o volume plasmático foram reduzidos pelos diuréticos e a diminuição no peso corporal foi, portanto, atribuída à diminuição no volume de fluido intersticial. Isto, por sua vez, resultou em maior distensibilidade venosa, resultante da redução induzida pelo diurético na relação volume sanguíneo cardiopulmonar/ volume sanguíneo total. O tratamento com diurético promoveu redução do peso corporal (cerca de $7 \pm 0,2\%$, $P < 0,001$), pressão em átrio direito ($58 \pm 4\%$, $P < 0,001$), volume de sangue cardiopulmonar ($19 \pm 2\%$, $P < 0,001$), volume sistólico ($16 \pm 2\%$, $P < 0,001$), e débito cardíaco ($13 \pm 1\%$, $P < 0,001$), porém nem o volume plasmático total nem o volume sanguíneo total foram reduzidos. Houve diminuição da relação volume sanguíneo cardiopulmonar/volume sanguíneo total, de cerca de $18 \pm 1\%$. As pressões arteriais sistólica e diastólica mostrou redução significativa com uso dos diuréticos ($21 \pm 1\%$ e $13 \pm 1\%$ mmHg, respectivamente), e desta forma, a pressão arterial média foi reduzida de 114 ± 2 para 95 ± 2 mmHg. A redução na pressão arterial sistólica foi maior que a observada na pressão arterial diastólica (31 ± 2 e 13 ± 1 mmHg). A resistência periférica total foi reduzida significativamente pelos diuréticos em aproximadamente $12 \pm 1\%$ sem alteração da frequência cardíaca. Não houve mudança nos eletrólitos séricos (Niarchos AP et al, 1982).

Vinte e três pacientes com insuficiência cardíaca e digitalizados de maneira ótima completaram um tratamento de 4 semanas com uma associação fixa de 20 mg de furosemida mais 50 mg de espironolactona. Onze pacientes responderam com uma redução de 75% no escore de insuficiência cardíaca com 1 cápsula da combinação. Os 12 pacientes restantes iniciaram com a mesma dose, mas necessitaram, ao final de 14 dias, uma cápsula adicional (perfazendo uma dose total diária de 40 mg de furosemida e 100 mg de espironolactona) pelas 2 semanas seguintes. Nesta dose, os pacientes atingiram reduções médias de 52% no escore de insuficiência cardíaca. Não houve nenhuma falha de tratamento. Anormalidades eletrolíticas e eventos adversos não foram observados. O medicamento combinado, na dose diária de 1 a 2 cápsulas, demonstrou ser útil e bem tolerado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (Yasky J, 1986).

Dezessete pacientes com insuficiência cardíaca não digitalizados foram tratados com a combinação fixa de 20 mg de furosemida e 50 mg de espironolactona ou 20 mg de furosemida e 100 mg de espironolactona, em doses de 1 ou 2 cápsulas diárias por um período de 4 semanas. Os pacientes selecionados tinham IC graus III e IV da NYHA. Dez destes pacientes tinham um grau severo de dispneia. Avaliações foram conduzidas com base na redução do escore de insuficiência cardíaca, redução na extensão do edema e alívio da dispneia. Variáveis de segurança medidas incluíram monitoração laboratorial, ecocardiográfica e dos eventos adversos. Ao final de 4 semanas, reduções significativas (46% a 51%) no escore de insuficiência cardíaca e alívio completo da dispneia, sem eventos adversos nas variáveis de segurança, foram reportados. Estes resultados indicam que é possível tratar pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de modo seguro com uma combinação fixa sem o uso concomitante de digitálicos (Yasky J, 1986).

Espironolactona melhora a capacidade ao exercício e o volume de ventrículo esquerdo (VE) e a função sistólica em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) que já estão sob tratamento padrão incluindo inibidores da ECA na máxima dose tolerada. Neste estudo, pacientes com IC ($n=106$; fração de ejeção de VE menor que 45%) foram randomizados para tratamento com espironolactona (12,5 a 50 mg/dia; dose média de 31,1 mg/d) ou para o grupo controle por 12 meses. Após 12 meses, pacientes recebendo espironolactona apresentaram uma redução significativa no volume sistólico final de VE e uma redução marginal no volume diastólico final de VE, enquanto não houve variações no grupo controle em relação ao basal (interação grupo de tratamento pelo tempo, $p = 0,03$ e $p = 0,06$, respectivamente). O volume sistólico final do átrio esquerdo foi reduzido significativamente em pacientes que receberam espironolactona em comparação com o basal ($p < 0,01$). A fração de ejeção de VE melhorou significativamente em pacientes que receberam espironolactona e não houve variação no grupo controle (interação grupo de tratamento pelo tempo, $p = 0,02$). O pico do consumo de oxigênio foi reduzido significativamente no grupo controle em comparação ao basal ($p < 0,001$) e não variou no grupo da espironolactona (interação grupo de tratamento pelo tempo, $p < 0,05$). Um efeito dose dependente foi observado na fração de ejeção de VE e na capacidade ao exercício, com maiores benefícios nos pacientes tratados com espironolactona 50 mg/d (Cicoira et al, 2002).

Em pacientes com IC severa a adição de espironolactona ao tratamento padrão reduziu significativamente a morbidade e a mortalidade. Neste estudo duplo-cego, controlado com placebo (Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)), pacientes ($n = 1663$) com IC severa (classes III ou IV da NYHA; fração de ejeção de VE $< \text{ou} = 35\%$) que recebiam tratamento padrão (inibidor da ECA, diurético de alça, digoxina) receberam

espironolactona (n = 822) 25 a 50 mg/d (dose médica de 26 mg/d) ou placebo (n = 841). O estudo foi interrompido precocemente após um acompanhamento médio de 24 meses. Houve 386 óbitos no grupo placebo (46%) e 284 no grupo espironolactona (35%), representando uma redução de 30% no risco de óbito ($p < 0,001$), atribuída a um menor risco de óbito por piora da IC e morte súbita por causas cardíacas. A taxa de hospitalização por piora da IC foi 35% menor no grupo espironolactona comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). Além disso, a taxa de hospitalização por causas cardíacas foi 30% menor no grupo espironolactona comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). Uma melhora significativa nos sintomas de IC ($p < 0,001$) ocorreu em pacientes que receberam espironolactona (41% dos pacientes melhoraram, 21% não mudaram e 38% pioraram) comparado com placebo (33% dos pacientes melhoraram, 18% não mudaram e 48% pioraram) (Pitt et al, 1999). Os resultados de um estudo com 214 pacientes com IC classe funcional II a IV da NYHA indicam que a adição de espironolactona ao tratamento convencional com inibidores da ECA, diuréticos de alça e digoxina é segura e eficaz em bloquear os efeitos da aldosterona. Em adição ao tratamento convencional, os pacientes receberam placebo ou espironolactona 12,5, 25, 50, ou 75 mg/dia por 12 semanas. Em comparação ao placebo, a adição de espironolactona produziu uma elevação estatisticamente significativa na atividade plasmática de renina (PRA) e na excreção de aldosterona e reduziu a pressão arterial e o pró-fator natriurético atrial (ANF). A aldosterona urinária e o PRA foram reduzidos de modo dose dependente. (Anon, 1996a).

Em um estudo com 42 pacientes com IC classe funcional II ou III da NYHA recebendo enalapril (dose média de 17 mg/d) e furosemida (dose média de 72 mg/d), espironolactona 100 mg/d promoveu variações estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros: aumento do magnésio plasmático, redução na retenção de sódio, redução na excreção urinária de potássio e magnésio, elevação da aldosterona e da atividade de renina no plasma e uma redução nas contrações ventriculares prematuras (Barr et al, 1995).

Um estudo similar em IC demonstrou que a adição de espironolactona 50 mg a 75 mg/d reduziu significativamente os complexos ventriculares prematuros por hora, em comparação ao basal ($p < 0,0001$). Episódios de taquicardia ventricular não sustentada durante o exercício foram reduzidos em 100% no grupo espironolactona e em 33% no grupo controle. O antagonismo da aldosterona parece ser um importante mecanismo na redução destas arritmias (Ramires et al, 2000).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Espironolactona

A espironolactona inibe competitivamente a ligação da aldosterona ao seu receptor citoplasmático no final do túbulo distal e sistema renal coletor.

Consequentemente, a aldosterona ligada a este receptor é incapaz de penetrar no núcleo da célula, assim prevenindo a síntese da chamada proteína induzida pela aldosterona que abre os canais de sódio na membrana celular luminal. Isto resulta na redução de reabsorção de sódio e na redução da excreção de potássio.

Furosemida

A furosemida é um diurético de alça que produz um efeito diurético potente, com início de ação rápido e de curta duração.

A furosemida bloqueia o sistema cotransportador de $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ localizado na membrana celular luminal do ramo ascendente da alça de Henle; portanto, a eficácia da ação salurética da furosemida depende do fármaco alcançar o lúmen tubular via um mecanismo de transporte aniônico. A ação diurética resulta da inibição da reabsorção de cloreto de sódio neste segmento da alça de Henle. Como resultado, a excreção fracional de sódio pode ser equivalente a 35% da filtração glomerular de sódio. Os efeitos secundários do aumento na excreção de sódio são excreção urinária aumentada (devido ao gradiente osmótico) e o aumento da secreção tubular distal de potássio. A excreção dos íons cálcio e magnésio é também aumentada.

A furosemida interrompe o mecanismo de retorno (feedback) do túbulo glomerular na mácula densa, com o resultado não há atenuação da atividade salurética. A furosemida causa estimulação dose-dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Na insuficiência cardíaca, a furosemida produz uma retenção aguda da pré-carga cardíaca pela dilatação dos vasos de capacitância venosos. Este efeito vascular precoce parece ser mediado por prostaglandina e pressupõe uma função renal adequada com ativação do sistema renina-angiotensina e síntese de prostaglandina intacta. Além disso, devido ao efeito natriurético, a furosemida reduz a reatividade vascular das catecolaminas, que é elevada em pacientes hipertensos.

A eficácia anti-hipertensiva da furosemida é atribuída ao aumento da excreção de sódio, à redução do volume sanguíneo e à redução da resposta do músculo liso vascular ao estímulo vasoconstritor.

Características farmacodinâmicas

Espironolactona

O efeito diurético da espironolactona é geralmente de início tardio. O pico de ação é registrado cerca de 2 a 3 dias depois do início do tratamento, e a ação diminui novamente aproximadamente no mesmo período após o medicamento ter sido descontinuado.

Furosemida

O início da diurese após a administração oral da furosemida é registrado em 1 hora.

O aumento dose-dependente da diurese e natriurese foi demonstrado em indivíduos sadios recebendo doses de furosemida que variaram de 10 mg a 100 mg. A duração da ação é de aproximadamente 3 a 6 horas após uma dose oral de 40 mg em indivíduos sadios.

Em pacientes, a relação entre as concentrações intratubulares de furosemida livre (estimada utilizando a taxa de excreção urinária de furosemida) e seu efeito natriurético é em forma de uma curva sigmoide com uma taxa mínima efetiva de excreção de furosemida de aproximadamente 10 microgramas por minuto. Portanto, a infusão contínua de furosemida é mais eficaz do que repetidas administrações em bolus. Além disso, acima de certa dose do fármaco em bolus não há aumento significativo no efeito. O efeito da furosemida é reduzido caso haja diminuição da secreção tubular ou ligação da albumina intratubular ao fármaco.

Farmacocinética

Espironolactona

Absorção

A espironolactona é absorvida rapidamente após a administração oral (t_{max} 1 a 2 horas).

A absorção aumenta se a espironolactona for administrada junto com uma refeição. Isto resulta em um aumento na concentração sérica da substância de origem e metabólitos em aproximadamente 50 a 100%.

Distribuição

Ambas espironolactona e canrenona são 90% ou mais ligadas às proteínas plasmáticas (90% e 98%, respectivamente, sendo diferentes devido ao método empregado).

Metabolismo

Após a administração oral, a espironolactona sofre um efeito de primeira passagem e é metabolizada a 7-alfa-tio-espironolactona, canrenona e canrenoato, 7-alfa-tiometil-espironolactona e 6-beta-hidroxi-7-alfa-tiometil-espironolactona. As concentrações máximas destes metabólitos são registradas após aproximadamente 2 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta da canrenona após a administração oral da espironolactona é, em média, aproximadamente 25% da dose administrada. Isto também se aplica à biodisponibilidade, após a administração oral, da espironolactona-furosemida associadas em uma única forma farmacêutica.

Os três primeiros nomes mencionados possuem atividade antimineralocorticóide, correspondente a 26%, 68% e 33%, respectivamente, da substância de origem.

Na faixa de dose de 25 mg a 200 mg de espironolactona, há uma relação aproximadamente linear entre uma dose única de espironolactona e a concentração plasmática da canrenona, considerando que doses maiores produzem concentrações comparativamente menores.

Eliminação

A meia-vida plasmática da espironolactona é de aproximadamente 1,5 horas e da canrenona é 9 a 24 horas.

A espironolactona é rapidamente eliminada (meia-vida plasmática de aproximadamente 1,5 horas); seus metabólitos são eliminados mais lentamente. A eliminação ocorre predominantemente na urina e em menor quantidade na bile.

A espironolactona e seus metabólitos atravessam a barreira placentária. A canrenona é excretada no leite materno.

Furosemida

Absorção

A furosemida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. O T_{max} é de 1 a 1,5 horas para os comprimidos de 40 mg. A absorção do fármaco demonstra uma ampla variabilidade intra e interindividual.

A biodisponibilidade da furosemida em indivíduos sadios é de aproximadamente 50% a 70% para os comprimidos. Em pacientes, a biodisponibilidade do fármaco doenças de base, e pode ser reduzida a 30% (por exemplo, síndrome nefrótica).

Isto também se aplica à biodisponibilidade da furosemida, após a administração oral de espironolactona-furosemida associadas em uma única forma farmacêutica.

Distribuição

O volume de distribuição de furosemida é 0,1 a 0,2 l/kg de peso corpóreo. O volume de distribuição pode ser maior dependendo da doença de base.

Metabolismo

A furosemida liga-se fortemente (> 98%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Eliminação

A furosemida é excretada, principalmente, na forma inalterada, primariamente pela secreção no túbulo proximal. O metabólito glucoronídico da furosemida equivale a 10 a 20% das substâncias recuperadas na urina. O restante da dose é excretado nas fezes, provavelmente após secreção biliar.

A meia-vida terminal da furosemida após administração intravenosa é aproximadamente 1 a 1,5 horas.

A furosemida é excretada no leite materno. A furosemida ultrapassa a barreira placentária e é transferida lentamente para o feto. As concentrações encontradas no feto ou nos recém-nascidos foram iguais às concentrações da mãe.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

A biodisponibilidade da furosemida não é alterada em pacientes com insuficiência renal terminal. Em insuficiência renal, a eliminação de furosemida é diminuída e a meia-vida prolongada; a meia-vida terminal pode ser de até 24 horas em pacientes com insuficiência renal severa.

Na síndrome nefrótica, a redução na concentração das proteínas plasmáticas leva à concentrações mais altas de furosemida livre. Por outro lado, a eficácia de furosemida é reduzida nestes pacientes devido à ligação intratubular da albumina e diminuição da secreção tubular.

A furosemida é pouco dialisável em pacientes sob hemodiálise, diálise peritoneal e CAPD (sigla em inglês para Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua).

Pacientes com insuficiência hepática

Em insuficiência hepática, a meia-vida de furosemida é aumentada em 30% a 90%, principalmente devido ao maior volume de distribuição. Adicionalmente, neste grupo de pacientes existe uma ampla variação em todos os parâmetros farmacocinéticos.

Pacientes idosos, com insuficiência cardíaca congestiva ou com hipertensão severa

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão severa ou em pacientes idosos, a eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.

Pacientes pediátricos

Em crianças prematuras ou nascidas à termo, dependendo da maturidade dos rins, a eliminação de furosemida pode estar diminuída. O metabolismo do fármaco também é reduzido caso a capacidade de glucuronização da criança esteja prejudicada. A meia-vida terminal é menor do que 12 horas em crianças com mais de 33 semanas de idade pós-concepção. Em crianças com 2 meses ou mais, o “clearance” terminal é o mesmo dos adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LASILACTONA não deve ser utilizado em pacientes com:

- hipersensibilidade conhecida à espironolactona, furosemida, sulfonamidas (pacientes alérgicos à sulfonamidas podem apresentar sensibilidade cruzada à furosemida) ou derivados sulfonamídicos ou qualquer componente da fórmula;
- comprometimento da função renal com clearance de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea, insuficiência renal aguda ou anúria; (risco elevado de hiperpotassemia; furosemida é ineficaz em pacientes anúricos);
- insuficiência hepática acompanhada de comprometimento do nível de consciência (coma ou pré-coma hepático
- risco de deterioração do nível da consciência);
- hiperpotassemia;
- hipopotassemia severa. Se ocorrer hipopotassemia durante a terapia, a mesma pode ser corrigida geralmente sem a interrupção da administração de LASILACTONA;
- hiponatremia severa;
- hipovolemia ou desidratação (com ou sem hipotensão associada - risco de agravamento da depleção de líquidos);
- durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com LASILACTONA requer supervisão médica regular.

A excreção urinária deve ser garantida.

Uma monitorização cuidadosa em especial se faz necessária em pacientes:

- com hipotensão;
- nos quais uma indesejável diminuição pronunciada na pressão arterial constituir-se-ia em um risco especial (ex.: estenoses significantes de artérias coronárias ou de vasos cerebrais);
- com diabetes mellitus latente ou manifesta (risco de deterioração do controle metabólico);
- com gota (risco de elevação do nível de ácido úrico, podendo ocorrer crises de gota);
- qualquer obstrução parcial do fluxo urinário (por exemplo, em pacientes com distúrbios de esvaziamento da bexiga, hiperplasia prostática ou estreitamento da uretra), já que a produção aumentada de urina pode provocar ou agravar as queixas. Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente durante os estágios iniciais do tratamento;
- com síndrome hepatorenal, isto é, comprometimento da função renal associado com doença hepática severa;
- com hipoproteïnemia, ex.: associada à síndrome nefrótica (o efeito da furosemida pode ser atenuado e sua ototoxicidade é potencializada). Recomenda-se precaução na titulação de doses da furosemida.
- com função renal reduzida (aumento do risco de desenvolvimento de hiperpotassemia).

Controles frequentes dos níveis séricos de potássio são necessários em pacientes com comprometimento da função renal e um clearance de creatinina inferior a 60 mL/min/1,73 m² de área de superfície corpórea, assim como em casos onde a LASILACTONA é administrada em associação a outras substâncias que podem levar a um aumento na concentração de potássio (vide Interações Medicamentosas).

O tratamento com LASILACTONA requer monitorização de potássio, sódio, creatinina e glicose sanguíneos. Particularmente é recomendada restrita monitorização em pacientes com alto risco de desenvolver desequilíbrio eletrolítico ou nos casos de perda adicional significativa de fluido (ex. devido a vômitos, diarreia ou sudorese intensa). Hipovolemia ou desidratação, assim como, qualquer distúrbio eletrolítico ou ácido-base devem ser corrigidos. Isto pode requerer a descontinuação temporária da furosemida.

A espironolactona pode causar alterações na voz. Quando da decisão sobre o tratamento com LASILACTONA, deve ser dada atenção especial a esta possibilidade em pacientes nos quais a voz é de particular importância para o seu trabalho (ex.: atores, cantores, professores).

Existe a possibilidade de agravar ou iniciar manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Gravidez e lactação

LASILACTONA não deve ser administrada durante a gestação, pois existe risco de dano fetal (vide CONTRAINDICAÇÃO). O tratamento com furosemida durante a gravidez requer monitoramento do crescimento fetal.

Estudos em animais com espironolactona demonstraram feminilização da genitália na prole masculina. Efeitos anti-androgênicos foram relatados em humanos, com o risco de genitália ambígua externa em recém-nascidos do sexo masculino.

A amamentação deve ser evitada durante tratamento com LASILACTONA, com o intuito de prevenir a ingestão de pequenas quantidades das substâncias ativas pelo recém-nascido junto com o leite.

A furosemida é excretada pelo leite materno e pode inibir a lactação. As mulheres não devem amamentar se estiverem sendo tratadas por furosemida.

Populações especiais

Pacientes idosos

Em pacientes idosos, a eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.

A ação diurética da furosemida pode levar ou contribuir para hipovolemia e desidratação, especialmente em pacientes idosos. A depleção grave de fluidos pode levar a hemoconcentração com tendência ao desenvolvimento de trombose.

Crianças

O monitoramento cuidadoso é necessário em crianças prematuras devido ao possível desenvolvimento de nefrolitíase e nefrocalcinose; a função renal deverá ser monitorizada e deverá ser realizada uma ultrassonografia renal.

Não se dispõe, até o momento, de experiências suficientes quanto ao uso de LASILACTONA em crianças.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Alguns efeitos adversos (como queda acentuada indesejável da pressão sanguínea) podem prejudicar a habilidade do paciente de se concentrar ou reagir. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir

veículos ou operar máquinas. Isto se aplica, principalmente, no início do tratamento ou se bebidas alcoólicas forem consumidas concomitantemente ao medicamento.

Sensibilidade cruzada

Pacientes alérgicos a antibióticos do tipo sulfonamidas ou sulfuniureias podem apresentar sensibilidade cruzada à furosemida.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento - medicamento

Interações podem ocorrer quando LASILACTONA é administrada concomitantemente a outros tipos de medicamentos e substâncias. Tais interações podem ser atribuídas a somente uma ou a outra ou ambas as substâncias ativas, furosemida e espironolactona.

Associações desaconselhadas

Quando espironolactona é administrada concomitantemente com sais de potássio (ex.: cloreto de potássio), com medicamentos que reduzem a excreção de potássio (ex.: triantereno e amilorida), com AINEs (ex.: ácido acetilsalicílico, indometacina) ou com inibidores da ECA, pode ocorrer um aumento nos níveis séricos de potássio e uma hiperpotassemia severa.

A furosemida pode potencializar os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos e de outras substâncias ototóxicas. Como tais alterações da audição podem ser irreversíveis, o uso concomitante dessas substâncias com LASILACTONA deve ser restrito a indicações vitais.

Sensações de calor, ataques de sudorese, cansaço, náusea, elevação da pressão arterial e taquicardia ocorreram em casos isolados após a administração intravenosa de furosemida dentro das 24 h da ingestão de hidrato de cloral. Tal reação pode também ocorrer com LASILACTONA. Portanto, o uso da LASILACTONA concomitantemente com hidrato de cloral, não é recomendado.

Precauções de uso

Existe risco de ototoxicidade quando da administração concomitante de cisplatina e furosemida. Além disto, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser aumentada caso a furosemida não seja administrada em baixas doses (por exemplo, 40 mg em pacientes com função renal normal) e com balanço de fluidos positivo quando utilizada para obter diurese forçada durante o tratamento com cisplatina.

A furosemida diminui a excreção de sais de lítio. Isto pode levar a um aumento nos níveis séricos de lítio, resultando em aumento do risco de toxicidade do lítio, incluindo aumento do risco de efeitos cardiotóxicos e neurotóxicos do lítio. Desta forma, recomenda-se que os níveis de lítio sejam cuidadosamente monitorizados quando os pacientes receberem tratamento concomitante com sais de lítio.

LASILACTONA e sucralfato não devem ser administrados dentro de um intervalo menor de 2 horas um do outro, pelo fato do sucralfato reduzir a absorção da furosemida pelo intestino e, assim, diminuir o seu efeito. Os pacientes que estão recebendo diuréticos podem sofrer hipotensão severa e deterioração da função renal, incluindo casos de insuficiência renal, especialmente quando um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II é administrado pela primeira vez ou tem sua dose aumentada pela primeira vez. Deve-se considerar a interrupção da administração da furosemida temporariamente ou ao menos reduzir a dose de furosemida por 3 dias antes de iniciar o tratamento com, ou antes de aumentar a dose de um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II.

Uso concomitante com risperidona

Em estudos controlados de risperidona com placebo em pacientes idosos com demência, foi observada uma maior incidência de mortalidade em pacientes tratados com furosemida mais risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, entre 75-97 anos) quando comparados com pacientes tratados somente com risperidona (3,1%; idade média de 84 anos, entre 70-96 anos) ou somente furosemida (4,1%, idade média de 80 anos, entre 67-90 anos). O uso concomitante de risperidona com outros diuréticos (principalmente diuréticos tiazídicos usados em baixa dose) não foi associado com achados similares.

Não foi identificado um mecanismo patofisiológico para explicar este achado, e não foi observado um padrão consistente para a causa das mortes. Todavia, cautela deve ser adotada e os riscos e benefícios desta combinação ou cotratamento com outros potentes diuréticos devem ser considerados antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes usando outros diuréticos como tratamento concomitante com risperidona. Independentemente do tratamento, desidratação foi um fator de risco geral de mortalidade e, portanto, deverá ser evitada em pacientes idosos com demência (vide CONTRAINDICAÇÕES).

Associações a considerar

A administração concomitante com AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, pode reduzir o efeito de LASILACTONA. Em pacientes com desidratação ou hipovolemia pré-existente, os AINEs podem causar insuficiência renal aguda. A furosemida pode aumentar a toxicidade do salicilato.

Uma interferência mútua nos efeitos da espironolactona e carbenoxolona (para o tratamento de úlcera péptica) pode ocorrer quando da utilização concomitante. Grandes quantidades de alcaçuz podem comprometer a ação da espironolactona, e agir do mesmo modo que a carbenoxolona.

Corticosteroides, carbenoxolona, alcaçuz em grandes quantidades e o uso prolongado de laxantes podem levar ao desenvolvimento de hipopotassemia.

A espironolactona pode causar elevação nos níveis séricos de digoxina; além disso, algumas alterações eletrolíticas (ex.: hipopotassemia, hipomagnesemia) podem potencializar a toxicidade de alguns fármacos (por exemplo: das preparações digitálicas e fármacos que induzem a síndrome do prolongamento do intervalo QT) devido à furosemida.

A fenitoína pode atenuar a ação de LASILACTONA.

Se outros agentes anti-hipertensivos, diuréticos ou outros fármacos que podem levar à diminuição na pressão arterial são administrados concomitantemente com LASILACTONA, uma queda mais pronunciada da pressão arterial pode ser esperada.

Colestiramina: hiperpotassemia pode ocorrer no contexto da acidose metabólica hiperclorêmica com administração concomitante de espironolactona e colestiramina.

Devido à furosemida, os efeitos de hipoglicemiantes e de fármacos simpatomiméticos que elevam a pressão arterial (ex.: epinefrina e norepinefrina) podem ser atenuados, enquanto que os efeitos de relaxantes musculares tipo curare ou da teofilina podem ser potencializados.

Pode ocorrer comprometimento da função renal em pacientes que recebem tratamento concomitante de furosemida e doses elevadas de certas cefalosporinas.

A furosemida pode potencializar os efeitos nocivos de fármacos nefrotóxicos nos rins.

Probenecida, metotrexato e outros fármacos que, assim como a furosemida, são secretados significativamente por via túbulo-renal, podem reduzir o efeito da furosemida. Por outro lado, a furosemida pode diminuir a eliminação renal desses fármacos. Em caso de tratamento com altas doses (em particular, de ambos medicamentos), pode levar ao aumento dos níveis séricos e dos riscos de efeitos adversos devido à furosemida ou à medicação concomitante.

O uso concomitante de ciclosporina A e furosemida está associado com aumento do risco de artrite gotosa secundária à hiperuricemia induzida por furosemida e à redução na excreção renal de urato induzida pela ciclosporina.

Pacientes de alto risco para nefropatia por radiocontraste tratados com furosemida demonstraram maior incidência de deterioração na função renal após receberem radiocontraste quando comparados à pacientes de alto risco que receberam somente hidratação intravenosa antes de receberem radiocontraste.

Medicamento - Alimentos

A absorção da espironolactona é marcadamente aumentada se tomada juntamente com alimentos. Não é conhecido se os alimentos interferem na absorção da furosemida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LASILACTONA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (blister alumínio plástico)

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Cápsulas duras, de cor rosa e branca, contendo pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A cápsula deve ser ingerida inteira com uma quantidade adequada de líquido (aproximadamente 1 copo), por via oral. Devido à absorção da espironolactona ser marcadamente aumentada se tomada juntamente com alimentos, recomenda-se que as cápsulas sejam ingeridas preferencialmente durante o café da manhã e/ou almoço. Não é recomendável a administração da medicação à noite, especialmente no início do tratamento, devido à diurese aumentada durante a noite. A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico.

Deve-se utilizar a menor dose eficaz, conforme estabelecido pelo médico.

O esquema posológico deve ser estabelecido pelo médico e, se não prescrito de outra forma, a posologia inicial recomendada para adultos é de uma cápsula de LASILACTONA 100/20 mg, por via oral, até 4 vezes ao dia, nos primeiros 3 a 6 dias de tratamento, dependendo da indicação e severidade da condição.

Como dose de manutenção, a posologia recomendada pode variar de 1 cápsula de LASILACTONA 100/20 mg, até 3 vezes ao dia, em dias alternados ou a cada 3 dias, a critério médico.

LASILACTONA contém 100 mg de espironolactona e 20 mg de furosemida e está indicado para pacientes que necessitam de uma dose proporcional comparativamente menor de furosemida (em combinação com doses diárias elevadas de espironolactona).

Recomendação do esquema posológico:

	Dose inicial diária	Dose de manutenção
LASILACTONA 100/20 mg	1 cápsula até 4 vezes ao dia, durante 3 a 6 dias.	1 cápsula até 3 vezes ao dia, em dias alternados ou a cada 3 dias, a critério médico.

Não há estudos dos efeitos de LASILACTONA administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

• Distúrbios metabólico e nutricional (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Muito Comum:

- distúrbios eletrolíticos que podem produzir vários sintomas (ex.: sede aumentada, cefaleia, confusão, câibras, tetania, fraqueza muscular e desordens do ritmo cardíaco ou, até mesmo sintomas gastrintestinais). No caso de pulso irregular, cansaço ou fraqueza muscular (ex.: membros inferiores), deve-se considerar, especialmente, a possibilidade de hiperpotassemia;

- desidratação e hipovolemia, especialmente em pacientes idosos;

- aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e triglicérides.

Comum: hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia, colesterol sérico aumentado, aumento no nível sérico de ácido úrico e crises de gota.

Incomum: tolerância à glicose prejudicada; o diabetes mellitus latente pode se manifestar. (Ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Desconhecido: hipocalcemia, hipomagnesemia, ureia sérica aumentada, desenvolvimento ou agravamento de uma alcalose metabólica hiperclorêmica, Pseudo-Síndrome de Bartter – no contexto de abuso e/ou uso prolongado de furosemida. Vertigem e câibras também podem ocorrer no contexto de hipovolemia, desidratação e hiperpotassemia.

• Distúrbios vasculares

Muito comum (para infusão intravenosa): hipotensão incluindo hipotensão ortostática (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Raro: vasculite.

Desconhecido: trombose

• Distúrbios renal e urinário

Comum: volume urinário aumentado – pode provocar ou agravar as queixas de pacientes com obstrução do fluxo urinário.

Raro: nefrite tubulointersticial

Desconhecido: aumento nos níveis de sódio e cloreto na urina, retenção urinária (em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário, ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), nefrocalcinose/nefrolitíase em crianças prematuras (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), insuficiência renal (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Distúrbios gastrintestinais**

Incomum: náuseas.

Raro: vômitos, diarreia.

Muito raro: pancreatite aguda.

Desconhecido: ulceração gástrica com sangramento.

- **Distúrbios hepato-biliares**

Muito raro: colestase, aumento nas transaminases.

- **Distúrbios auditivos e labirinto**

Incomum: alterações na audição, embora geralmente de caráter transitório, particularmente em pacientes com insuficiência renal, hipoproteïnemia (por exemplo: síndrome nefrótica) e/ou quando furosemida intravenosa for administrada rapidamente, casos de surdez, às vezes irreversíveis foram relatados após a administração oral ou IV de furosemida.

Muito raro: tinido.

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Desconhecido: a espironolactona pode causar alterações na voz (sob a forma de rouquidão). Em alguns pacientes, as alterações da voz persistem mesmo após a descontinuação do tratamento.

- **Distúrbios no tecido subcutâneo e pele**

Incomum: prurido, urticária, rash, dermatites bolhosas, eritema multiforme, penfigoide, dermatite esfoliativa, púrpura, reação de fotosensibilidade.

Desconhecido: hirsutismo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, PEGA (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda) e DRESS (rash ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos)

- **Distúrbios do sistema imune**

Raro: reações anafiláticas ou anafilactoides severas (por exemplo, com choque).

Desconhecido: agravamento ou início de manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

- **Distúrbios do sistema nervoso**

Raro: parestesia.

Comum: encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepatocelular (ver item CONTRAINDICAÇÕES).

- **Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo**

Comum: hemoconcentração.

Incomum: trombocitopenia.

Raro: leucopenia, eosinofilia.

Muito raro: agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.

- **Distúrbios congênito e genético/familiar**

Desconhecido: risco aumentado de persistência do ducto arterioso quando furosemida for administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida.

- **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas**

Desconhecido: devido à sua semelhança química com os hormônios sexuais, a espironolactona pode levar à maior sensibilidade dos mamilos e causar mastodínia e aumento do seio. Este efeito é dose-dependente e ocorre tanto em homens como mulheres. Em mulheres podem ocorrer, ocasionalmente, irregularidades menstruais e hirsutismo. Em homens, a potência sexual pode ser prejudicada.

- **Distúrbios gerais**

Raro: febre.

Desconhecido: dor local após injeção intramuscular.

- **Outras reações**

A LASILACTONA causa excreção aumentada de água e certos eletrólitos (ex.: sódio, cálcio, magnésio e cloro). As duas substâncias ativas exercem influências opostas na excreção de potássio. A concentração sérica de potássio pode diminuir, especialmente no início do tratamento (devido ao início precoce de ação da furosemida), embora, em casos especiais, se o tratamento for continuado, a concentração de potássio pode elevar-se (devido ao início tardio de ação da espironolactona), em pacientes com comprometimento da função renal.

Associada à excreção aumentada de líquidos, pode haver uma redução na pressão arterial, podendo ocorrer comprometimento na capacidade de concentração e reação, além de sintomas, tais como: sensação de pressão na cabeça, cefaleia, tonturas, sonolência, sensação de fraqueza, distúrbios da visão e secura da boca, assim como, distúrbios de regulação circulatória ortostática (problemas circulatórios com, por exemplo, fraqueza ou sensação de desmaio quando de pé ou ao levantar-se). Efeitos adversos deste tipo são especialmente passíveis de ocorrer quando houver queda excessiva da pressão arterial.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose, deve-se proceder à lavagem gástrica sempre que possível.

Sintomas

O quadro clínico da superdose aguda ou crônica depende primariamente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e de fluído, tais como hipovolemia, desidratação, hemoconcentração e arritmias cardíacas (incluindo bloqueio AV e fibrilação ventricular).

Os sintomas destes distúrbios incluem hipotensão severa (progredindo para choque), insuficiência renal aguda, trombose, estado de delírio, paralisia flácida, apatia, sonolência e confusão.

Tratamento

Nenhum antídoto específico para a espironolactona e para a furosemida é conhecido. Caso a ingestão tenha acabado de ocorrer, deve-se tentar limitar a absorção sistêmica das substâncias ativas através de medidas de desintoxicação primária (ex. lavagem gástrica) ou aquelas designadas a reduzir a absorção (ex. carvão ativado). Em pacientes com distúrbios de micção, garantir que não haja retenção urinária. Sondar a bexiga em casos de retenção urinária por obstrução à micção (por exemplo: em pacientes prostáticos).

Os distúrbios clinicamente relevantes no balanço eletrolítico e de fluidos devem ser corrigidos. Esta ação corretiva, assim como a prevenção e o tratamento de complicações graves resultantes de certos distúrbios (ex. hiperpotassemia) e outros efeitos no organismo, pode necessitar de um monitoramento médico intensivo geral e específico e medidas terapêuticas (ex. eliminação de potássio).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0051

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB300115



Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
13/09/2013	0776538/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	0776538/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas Dizeres legais	VP/VPS	100 MG + 20 MG CAP GEL DURA
31/03/2014	0236882/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO –	31/03/2014	0236882/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO –	31/03/2014	Dizeres legais	VP/VPS	100 MG + 20 MG CAP GEL DURA

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
18/06/2014	0485388/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485388/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade	VP/VPS	100 MG + 20 MG CAP GEL DURA

							maior do que a indicada deste medicamento?/ 10. Superdose		
13/03/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	100 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT BL AL/PLAS INC X 30