



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-112307815-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-112307815-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIEGFRIED S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COLPURIL A RETARD / ALLOPURINOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS, ALLOPURINOL 300 mg; aprobado por Certificado N° 42.487.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SIEGFRIED S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COLPURIL A RETARD / ALLOPURINOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS, ALLOPURINOL 300 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-19418850-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-19418908-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-19418946-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.487, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2023-112307815-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.03.05 11:20:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.05 11:20:54 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 cápsulas con microgránulos.

COLPURIL A Retard
ALLOPURINOL
Cápsulas con microgránulos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Allopurinol 300,0 mg; Celulosa microcristalina 15,0 mg; Almidón 36,8 mg; Sacarosa 68,3 mg; Povidona 20,0 mg; Polisorbato 80 5,0 mg; Shellac 16,6 mg; Copolímero de amonio metacrilato tipo B 3,6 mg; Etilcelulosa 2,2 mg; Triglicéridos de cadena media 0,6 mg; Talco 2,2 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°: 42.487

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica

Encapsulado, acondicionamiento primario y secundario en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, CABA.

Acondicionamiento primario y secundario en Alvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Prov. de Buenos Aires.

Elaboración de microgránulos en Ing. Torcuato di Tella 936/68 y Av. Rivadavia 953/57, Piñeyro, Pdo. de Avellaneda, Prov. de Buenos Aires.

Elaboración de microgránulos y encapsulado en Polo Industrial Ezeiza, Puente del Inca 2450 esquina Canelones, Lote 31, Ciudad de Tristán Suárez, Pdo. de Ezeiza, Prov. de Buenos Aires.

SIEGFRIED S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 0810-333-5431

Carlos Calvo 2756, C1230AAT - CABA

www.siegfried.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 cápsulas con microgránulos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-112307815- SIEGFRIED - Rotulo - Certificado N42.487

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:37:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:37:49 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COLPURIL A Retard
ALLOPURINOL
Cápsulas con microgránulos
Vía oral

FÓRMULA

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Allopurinol 300,0 mg; Celulosa microcristalina 15,0 mg; Almidón 36,8 mg; Sacarosa 68,3 mg; Povidona 20,0 mg; Polisorbato 80 5,0 mg; Shellac 16,6 mg; Copolímero de amonio metacrilato tipo B 3,6 mg; Etilcelulosa 2,2 mg; Triglicéridos de cadena media 0,6 mg; Talco 2,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipouricemiente. Inhibidor de la producción de ácido úrico.

Código ATC: M04AA01.

INDICACIONES

El Allopurinol se utiliza para reducir las concentraciones de ácido úrico en la sangre, la orina y otros líquidos corporales con el objeto de prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos.

El Allopurinol está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de los depósitos de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son la artritis gotosa, los tofos cutáneos, y/o la afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Estas manifestaciones se producen en la gota idiopática, la litiasis por ácido úrico, la nefropatía aguda por ácido úrico, en la enfermedad neoplásica y mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de uratos, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico y en las alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de uratos que incluyen:

- Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan.
- Glucosa -6-fosfatasa, incluyendo la enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
- Fosforribosilpirofosfato sintetasa.



- Fosforribosil pirofosfato amidotransferasa.
- Adenina fosforribosiltransferasa.
- Glutation reductasa.
- Glutamato deshidrogenasa

El Allopurinol está indicado en el tratamiento de los cálculos renales de 2-hidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa.

El Allopurinol está también indicado en el tratamiento de la litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, la ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción: El Allopurinol y su principal metabolito, el oxipurinol (aloxantina), disminuyen la concentración de ácido úrico en el plasma y la orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Además de inhibir el catabolismo de las purinas, en algunos pacientes con hiperuricemia, deprime la biosíntesis de *novo* de las purinas por retroinhibición de la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa.

Farmacocinética: El Allopurinol es activo cuando se administra por vía oral y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior, detectándose en sangre 30-60 minutos después de la administración. La biodisponibilidad es de 67% al 90%. La concentración plasmática máxima de Allopurinol se produce generalmente 1,5 horas después de la administración por vía oral, pero disminuye rápidamente y apenas puede detectarse al cabo de seis horas. El Allopurinol presenta una vida media plasmática de 1 a 2 horas. La concentración plasmática máxima de oxipurinol se produce generalmente 3 a 5 horas después de la administración por vía oral de Allopurinol. El oxipurinol es un inhibidor menos potente de la xantina oxidasa que el Allopurinol, pero su vida media plasmática es bastante más prolongada oscilando entre 13 y 30 horas en el hombre. Por lo tanto, se mantiene la inhibición eficaz de la xantina oxidasa durante un periodo de 24 horas con una sola dosis diaria de Allopurinol. Los pacientes con función renal normal acumularán gradualmente oxipurinol hasta alcanzar la concentración en estado de equilibrio. Tales pacientes, tomando



300 mg de Allopurinol al día presentarán generalmente concentraciones plasmáticas de oxipurinol de 5-10 mg/litro. El Allopurinol se une escasamente a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente de Allopurinol es de aproximadamente 1,6 l/kg, lo cual sugiere una captación relativamente alta por parte de los tejidos. Es probable que el Allopurinol y el oxipurinol estén presentes a las concentraciones más altas en el hígado y en la mucosa intestinal donde la actividad de la xantina oxidasa es elevada. Aproximadamente un 20% del Allopurinol ingerido se excreta en las heces. La eliminación de Allopurinol tiene lugar principalmente por conversión metabólica a oxipurinol mediante la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa, excretándose menos de un 10% del fármaco inalterado en orina. El Oxipurinol se elimina sin modificaciones en la orina pero presenta una vida media de eliminación prolongada porque sufre reabsorción tubular.

Farmacocinética en pacientes con alteración renal: El clearance de Allopurinol y oxipurinol está muy reducido en pacientes con alteración severa de la función renal, lo que conduce a niveles plasmáticos más elevados en el tratamiento crónico. En consecuencia, se requiere una reducción de dosis de Allopurinol en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética en ancianos: Si se detecta alteración de la cinética, ésta puede estar relacionada con deterioro de la función renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis debe ajustarse mediante el control periódico de la uricemia y los niveles urinarios de uratos/ácido úrico.

Gota

Adultos

Alteraciones leves: 1 cápsula (300 mg) por día.

Alteraciones moderadas: 1 a 2 cápsulas (300 a 600 mg) por día.

Alteraciones graves: 2 a 3 cápsulas (600 a 900 mg) por día.

La dosis de mantenimiento es 1 cápsula (300 mg) por día.

La dosis ponderal es de 2 a 10 mg/kg peso corporal/día.



Niños menores de 15 años

10 a 20 mg/Kg de peso corporal/día ó 1 cápsula por día.

El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Neoplasias, enfermedad mieloproliferativa o síndrome de Lesch-Nyhan

Adultos: 2 a 3 cápsulas (600 a 900 mg) por día durante 2 ó 3 días (se recomienda comenzar el tratamiento 1 ó 2 días antes de iniciar el tratamiento quimioterápico).

Niños de 6 a 10 años: 1 cápsula (300 mg) por día.

Se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con Allopurinol antes de iniciar el tratamiento citotóxico. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de los uratos/ácido úrico en la orina. Se debe mantener la dosis de Allopurinol en el rango menor. Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se debe seguir la pauta posológica recomendada para estos casos.

Litiasis recurrente por oxalato de calcio

Adultos: Dosis de inicio: 1 cápsula (300 mg) por día. Dosis de mantenimiento: Según controles de uricosuria.

Modo de administración: Se puede administrar una vez al día después de las comidas. Se tolera bien, especialmente después de la ingesta de alimentos. Si la dosis excede de 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Uso pacientes de edad avanzada: Se recomienda usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de los uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.

Insuficiencia renal: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis máxima de Allopurinol de 100 mg/día e incrementarla sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos



no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis de 100 mg a intervalos mayores de un día. Si se dispone de medios, se deberá controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 $\mu\text{mol/litro}$ (15,5 microgramos/ml). El Allopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 ó 3 veces por semana, se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de 300 a 400 mg de Allopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis, sin administrar Allopurinol en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

Insuficiencia hepática: Se recomienda emplear dosis menores y controlar periódicamente la función hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

El tratamiento con Allopurinol se deberá interrumpir en forma inmediata si aparece una erupción o alguna otra manifestación de hipersensibilidad o intolerancia.

Los corticoides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Una vez que hayan remitido las reacciones cutáneas leves, en caso de presentarse, se puede reiniciar el tratamiento con allopurinol, si fuese necesario, a una dosis menor (50 mg/día), incrementándola en forma gradual.

En el caso en que se produzcan recidivas, se deberá suspender definitivamente la administración con allopurinol, ya que podrían aparecer reacciones de hipersensibilidad más severas.

En el caso de aparición de linfadenopatía angioinmunoblástica, ésta puede revertir tras la interrupción del tratamiento con allopurinol.



Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se deberá considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Muy raramente se han recibido informes de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal y/o hepática alterada, por lo que se deberá utilizar con precaución en este grupo de pacientes.

Allopurinol se debe utilizar con precaución en pacientes que reciban tratamiento con diuréticos o inhibidores de la ECA, para tratar la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca, ya que pueden presentar alteraciones concurrentes en la función renal.

La hiperuricemia asintomática no es una indicación de Allopurinol. Las modificaciones en la dieta y en la ingesta de líquidos, junto con el control de la causa subyacente pueden corregir la alteración clínica. Si otras situaciones sugieren la necesidad de administrar Allopurinol se debe comenzar con dosis bajas (50 -100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta de la uricemia no es satisfactoria.

Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas con allopurinol. Se requiere una vigilancia adicional para los signos del síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET y el paciente debe ser informado de la necesidad de suspender el tratamiento inmediatamente y de forma permanente a la primera aparición de los síntomas.

Síndrome de DRESS, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Allopurinol puede producir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema maculopapular, reacción de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si estas reacciones se producen, en cualquier momento durante el tratamiento con allopurinol, éste debe ser suspendido inmediatamente. La reanudación del tratamiento no debe llevarse a cabo en pacientes con síndrome de DRESS y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.



Se debe informar a los pacientes de la aparición de signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El período de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), el tratamiento con allopurinol deberá suspenderse. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de allopurinol, no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Alelo HLA-B*5801

Se ha demostrado que pacientes portadores del alelo HLA-B*5801 se asocia con mayor riesgo a desarrollar síndrome de DRESS y Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica crónica (NET) relacionado con el tratamiento con allopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B*5801 varía ampliamente entre las diferentes etnias: hasta un 20% en la población china Han, entre un 8-15% en la población tailandesa, sobre un 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo.

Debe considerarse la detección del alelo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con allopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta.

Además, el riesgo de padecer insuficiencia renal crónica, puede aumentar en estos pacientes.

En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento.

Si el paciente sabe que es portador de HLA-B*5801 (especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana), no debe iniciarse el tratamiento con allopurinol, a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de DRESS o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.



SSJ/NET puede aparecer en pacientes que han dado negativo a la prueba de HLA-B*5801, independientemente de su origen étnico.

Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de TSH ($>5,5\mu\text{IU/ml}$) en pacientes bajo tratamiento prolongado con allopurinol en estudios clínicos a largo plazo.

Allopurinol debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función tiroidea.

Ataques agudos de gota

El tratamiento con allopurinol no debería comenzar hasta que el ataque agudo de gota haya pasado completamente, ya que se podría producir ataques adicionales.

En las etapas iniciales de tratamiento de la gota con Allopurinol, así como con fármacos uricosúricos, se puede precipitar un ataque de artritis gotosa. Por ello se recomienda administrar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina (0,5 mg 3 veces al día), durante al menos un mes.

Si se desarrolla un ataque agudo en pacientes bajo tratamiento con allopurinol, el mismo debería continuar a la misma dosis, mientras que el ataque agudo se trate con un agente antiinflamatorio adecuado.

El tratamiento debe estar siempre acompañado por medidas higiénico dietéticas adecuadas: aumento del aporte hídrico, reducción del aporte de proteínas de origen animal, etc.

Depósitos de xantinas

En los procesos clínicos en los que la formación de uratos está muy aumentada (por ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.), la concentración absoluta de xantinas en la orina, podría, en algunos casos, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar la dilución urinaria óptima.

Litiasis renal

La terapia adecuada con Allopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que queden retenidos en el uréter.



En el tratamiento de la gota renal y cálculos de ácido úrico, el volumen de orina producido debe ser al menos de 2 litros al día y el pH urinario debe estar en el rango 6,4-6,8.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que se han descrito reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes tratados con allopurinol, los pacientes no deberán conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén razonablemente convencidos que el allopurinol no afecta adversamente su comportamiento. **Embarazo:** No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de Allopurinol en el embarazo, aunque se ha utilizado ampliamente durante años sin consecuencias clínicas aparentes. Su uso en el embarazo será sólo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por si misma conlleve riesgos para la madre o el feto.

Lactancia: El Allopurinol y sus metabolitos aparecen en la leche humana a las 4 horas de haber tomado una dosis de 300 mg. Se recomienda no amamantar durante el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

6-mercaptopurina y azatioprina: Sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de estas drogas, cuando se las administre por vía oral concomitantemente con Allopurinol, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad. Allopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa y contrarresta la inactivación metabólica de la azatioprina y 6-mercaptopurina. Las concentraciones séricas de estos medicamentos pueden alcanzar niveles tóxicos a menos que se lleve a cabo una reducción de la dosis.

Arabinósido de adenina: Se ha informado que la vida media plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de Allopurinol. Se recomienda un control cuidadoso para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

Salicilatos y agentes uricosúricos: El oxipurinol se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Los fármacos con actividad uricosúrica como el probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol y ocasionar una disminución de la actividad terapéutica.



Clorpropamida: La administración de Allopurinol concomitantemente con clorpropamida, puede dar lugar a un aumento del riesgo de hipoglucemia si existe alteración de la función renal.

Anticoagulantes cumarínicos: Se recomienda administrar con precaución y controlar el tiempo de protrombina.

Fenitoína: El Allopurinol puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, pero se desconoce la significación clínica de este dato.

Teofilina: Se ha descrito inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos. Los niveles de teofilina deben ser controlados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con allopurinol. Ciclosporina: El tratamiento concomitante puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Debe considerarse la posibilidad de efectos tóxicos.

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina: Se ha informado un aumento de la supresión de la médula ósea causada por la ciclofosfamida y otros citotóxicos, en presencia de Allopurinol en pacientes con neoplasias (excepto en las leucemias). En un estudio controlado, el Allopurinol no ocasionó un aumento de las reacciones tóxicas de ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y mecloretamina.

Ampicilina, amoxicilina: Se ha informado un aumento de la frecuencia de rash cutáneo en pacientes en tratamiento concomitante con ampicilina o amoxicilina y Allopurinol. Se recomienda administrar un antibiótico alternativo a los pacientes en tratamiento con Allopurinol.

Didanosina:

En voluntarios sanos y pacientes VIH que reciben didanosina, las C_{max} plasmáticas y los valores del ABC de didanosina aumentaron aproximadamente al doble al recibir tratamiento concomitante con allopurinol (300 mg/día) sin afectar a la vida media terminal. Generalmente no se recomienda la coadministración de estos 2 medicamentos. Si el uso concomitante es inevitable, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina, y los pacientes deben ser controlados.



Captopril:

Con la administración concomitante de allopurinol y captopril, el riesgo de reacciones cutáneas puede ser elevado, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

Citostáticos:

La administración de allopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas se producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Se deben realizar controles hematológicos periódicos.

Hidróxido de aluminio:

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, allopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que es conveniente dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas con el Allopurinol son generalmente raras. La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

En función de la frecuencia, las reacciones adversas se clasifican, en base a la frecuencia de aparición, de la siguiente forma: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Infecciones: Muy raras: Forunculosis.

Generales: Muy raras: Fiebre, malestar general, edema, astenia.

Cardiovasculares: Muy raras: Angina, hipertensión, bradicardia.

Dermatológicas: Frecuentes: Erupción cutánea. *Muy raras:* Angioedema, erupción cutánea de índole medicamentosa, alopecia, decoloración del cabello, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Gastrointestinales: Poco frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea. *Muy raras:* Cambios en los hábitos intestinales, estomatitis, hematemesis recurrente, esteatorrea.



Genitourinarias: Raros: Urolitiasis. *Muy raros:* Hematuria y uremia.

Hematológicas: Muy raras: Agranulocitosis, granulocitosis, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, aplasia pura de células rojas. En raras ocasiones se observaron casos de casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática.

Trastornos del sistema inmunitario: *Poco frecuentes:* Reacciones de hipersensibilidad. *Muy raras:* Reacción anafiláctica, linfadenopatía angioinmunoblástica. Raramente se observaron reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia incluyendo al síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver *Trastornos de la piel*). La vasculitis asociada al Allopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y, más raramente, epilepsia. Shock anafiláctico; síndrome de DRESS con fiebre, erupción cutánea, vasculitis linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepato-esplenomegalia, alteración en las pruebas de la función hepática y síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos).

Metabólicas: *Muy raras:* Diabetes mellitus, hiperlipemia.

Psiquiátricos: *Muy raro:* Depresión.

Del sistema nervioso central: Muy raros: Ataxia, somnolencia, coma, parestesia, neuropatía, cefalea. *Frecuencia no conocida:* Meningitis aséptica.

Órganos de los sentidos: *Muy raros:* Alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, trastornos del gusto, vértigo.

Hepatobiliares: *Poco frecuentes:* Incremento de las enzimas hepáticas. *Raras:* Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa).

Musculoesqueléticos: *Muy raro:* Dolor muscular.

Del aparato reproductor: *Muy raros:* Infertilidad masculina, disfunción eréctil, ginecomastia.

De laboratorio: *Frecuente:* Incremento de los valores séricos de TSH.



SOBREDOSIFICACION

Síntomas

Se han informado casos de ingestión accidental o deliberada de hasta 22,5 g de Allopurinol, sin observarse efectos adversos IMPORTANTES. Los síntomas y signos incluyeron náuseas, vómitos, diarrea y aturdimiento en pacientes que habían ingerido 20 g de allopurinol.

Tratamiento

La absorción masiva de Allopurinol puede llevar a una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, que no deberá tener efectos adversos a menos que se tome simultáneamente 6-mercaptopurina o azatioprina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de Allopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá dializar el paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

COLPURIL A Retard Cápsulas con microgránulos: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 100 cápsulas con microgránulos.

Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°: 42.487

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica

Encapsulado, acondicionamiento primario y secundario en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, CABA.

Acondicionamiento primario y secundario en Alvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Prov. de Buenos Aires.

Elaboración de microgránulos en Ing. Torcuato di Tella 936/68 y Av. Rivadavia 953/57, Piñeyro, Pdo. de Avellaneda, Prov. de Buenos Aires.

Elaboración de microgránulos y encapsulado en Polo Industrial Ezeiza, Puente del Inca 2450 esquina Canelones, Lote 31, Ciudad de Tristán Suárez, Pdo. de Ezeiza, Prov. de Buenos Aires.

SIEGFRIED S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 0810-333-5431

Carlos Calvo 2756, C1230AAT - CABA

www.siegfried.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-112307815- SIEGFRIED - Prospectos - Certificado N42.487

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:37:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:37:57 -03:00



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COLPURIL A RETARD
ALLOPURINOL
Cápsulas con microgránulos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.
- Si experimenta efectos indeseables, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos indeseables que no aparecen en este prospecto.

¿QUÉ ES COLPURIL A RETARD Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Colpuril A Retard contiene el principio activo allopurinol, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores enzimáticos, que lleva a una disminución de los niveles de ácido úrico en sangre y en orina.

Colpuril A Retard, está indicado para prevenir la aparición de gota y otras condiciones producidas por el exceso de ácido úrico en el organismo, como por ejemplo cálculos (o piedras) en el riñón y ciertos tipos de enfermedades renales o metabólicas.

ANTES DE USAR COLPURIL A RETARD

No tome Colpuril A Retard sí:

- Ud. es alérgico al allopurinol, o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.

No tome **Colpuril A Retard** si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.



Tenga especial cuidado con Colpuril A Retar:

- Si aparecen erupción o descamación de la piel, ampollas o llagas en labios o boca, dificultad para respirar, palpitaciones u opresión en el pecho. Esto puede indicar una reacción de hipersensibilidad o intolerancia al medicamento. Suspenda de forma inmediata el mismo y consulte de forma urgente al médico.
- Si Ud. tiene problemas en la función del hígado o los riñones.
- Si Ud. es de origen asiático (chino, tailandés o coreano), tiene mayor riesgo a desarrollar reacciones alérgicas severas de piel (ampollas, descamación).
- Si Ud. tiene alteración en la función de la tiroides.
- Si Ud. está manifestando un ataque agudo de gota. Es posible que al inicio del tratamiento con este medicamento se precipite un ataque agudo de gota. Su médico le recomendará el uso de ciertos medicamentos para evitarlo. En caso de que se produjera un ataque de gota, no es necesario suspender el tratamiento con este medicamento siempre que conjuntamente se utilice un medicamento antiinflamatorio adecuado.
- Si le aparecen reacciones cutáneas graves.

Uso en niños y adolescentes

Colpuril A Retar no está indicado en niños y adolescentes menores de 15 años.

Embarazo y lactancia

No se recomienda este medicamento si está embarazada. Allopurinol pasa a la leche materna. No se recomienda el uso de allopurinol durante el periodo de lactancia.

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

Conducción y uso de máquinas

Debido a sus efectos secundarios (somnolencia, mareos y afectación de la coordinación), este medicamento puede perjudicar su capacidad de conducir vehículos. No conduzca, no maneje herramientas o máquinas hasta que esté razonablemente seguro de que el medicamento no limita sus capacidades.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también o medicamentos herbarios. Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- 6 mercaptopurina (para el tratamiento de algunos tipos de cáncer).
- Azatioprina, ciclosporina (para prevenir el rechazo de órganos trasplantados o de enfermedades autoinmunes).



- Arabinósido de adenina (para el tratamiento de infecciones por virus).
- Aspirina u otros salicilatos (para el tratamiento del dolor).
- Agentes uricosúricos (probenecid) (para el tratamiento de la gota).
- Clorpropamida (para el tratamiento de la diabetes).
- Anticoagulantes cumarínicos (para la prevención de formación de coágulos).
- Fenitoína (para el tratamiento de la epilepsia).
- Teofilina (para el tratamiento del asma).
- Ciclofosfamida (para la artritis reumatoide y el tratamiento de algunos tipos de cáncer).
- Doxorubicina (para el tratamiento de ciertos tipos de linfomas).
- Bleomicina procarbazona mecloretamina, ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo (para tratar algunos tipos de cáncer).
- Ampicilina amoxicilina (medicamentos antibióticos).
- Didanosina (para el tratamiento del HIV/SIDA).
- Captopril (para el tratamiento de la hipertensión arterial).
- Hidróxido de aluminio (para la acidez de estómago).

CÓMO TOMAR COLPURIL A RETARD

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Adultos

Su médico le indicará, en base a la severidad del cuadro clínico, desde 1 cápsula hasta 3 cápsulas por día.

La dosis de mantenimiento es de 1 cápsula por día

Niños

La dosis recomendada es de 1 cápsula por día.

Forma de administración

Las cápsulas de Colpuril A Retard se administran una vez por día después de las comidas.

Si olvidó tomar Colpuril A Retard

Si olvidó tomar una dosis de **Colpuril A Retard**, tómela tan pronto se acuerde. Sin embargo, si le queda poco tiempo para la siguiente dosis, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Colpuril A Retard

Su médico le indicará la duración del tratamiento con allopurinol. No suspenda el tratamiento antes, aunque se encuentre mejor.



Si toma más Colpuril A Retard del que debe

Si ha tomado más **Colpuril A Retard** del que debe o si otra persona ha tomado su medicamento, informe a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

En general, los efectos indeseables con allopurinol son poco frecuentes o raras.

- Infección de los folículos pilosos.
- Fiebre, malestar general, hinchazón de manos y pies (edemas), cansancio.
- Dolor de pecho, aumento de la presión arterial.
- Disminución de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de la sangre.
- Reacciones alérgicas.
- Cálculos en los riñones, sangre en la orina.
- Aumento de los niveles de azúcar, lípidos y ácido úrico en sangre.
- Depresión.
- Movimientos no coordinados, somnolencia, sensación de hormigueo, dolor de cabeza.
- Alteraciones visuales, cataratas, alteraciones del gusto, vértigo.
- Aumento de las enzimas del hígado en sangre.
- Dolor muscular.
- Alteración en la fertilidad masculina, impotencia, aumento del tamaño de las mamas.
- Aumento de los valores de TSH (hormona estimulante de la tiroides) en sangre.

Si considera que alguno de los efectos indeseables que sufre es grave o si apareciera cualquier otro efecto indeseable que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Ingrediente activos: Allopurinol 300,0 mg



Ingredientes activos: Celulosa microcristalina; Almidón; Sacarosa; Povidona; Polisorbato 80; Shellac; Copolímero de amonio metacrilato tipo B; Etilcelulosa; Triglicéridos de cadena media; Talco.

PRESENTACIONES

Colpuril A Retard cápsulas con microgránulos: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 100 cápsulas con microgránulos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

No utilice **Colpuril A Retard** después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°: 42.487
Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica

Encapsulado, acondicionamiento primario y secundario en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, CABA.
Acondicionamiento primario y secundario en Alvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Prov. de Buenos Aires.
Elaboración de microgránulos en Ing. Torcuato di Tella 936/68 y Av. Rivadavia 953/57, Piñeyro, Pdo. de Avellaneda, Prov. de Buenos Aires.
Elaboración de microgránulos y encapsulado en Polo Industrial Ezeiza, Puente del Inca 2450 esquina Canelones, Lote 31, Ciudad de Tristán Suárez, Pdo. de Ezeiza, Prov. de Buenos Aires.

SIEGFRIED S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 0810-333-5431
Carlos Calvo 2756, C1230AAT - CABA
www.siegfried.com.ar



BELGIORNO María Eugenia
CUIL 27182795920



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-112307815- SIEGFRIED - inf pacientes - Certificado N42.487.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:38:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 16:38:05 -03:00