República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9426-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-07211391-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-07211391-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALLOPURINOL GADOR / ALLOPURINOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALLOPURINOL 100 mg – 300 mg; aprobada por Certificado Nº 40.442.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALLOPURINOL GADOR / ALLOPURINOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,

ALLOPURINOL 100 mg – 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-93458288-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.442, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-07211391-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.21 09:24:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:24:32 -03:00

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

ALLOPURINOL GADOR 100

ALLOPURINOL GADOR 300

ALLOPURINOL

Comprimidos

Venta bajo receta — Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de **Allopurinol Gador 100** contiene:

Allopurinol	100 mg
Excipientes	
Lactosa monohidrato	123,83 mg
Almidón de maíz	38,07 mg
Croscaramelosa sódica	9 mg
Povidona	15 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Almidón pregelatinizado	9 mg

Cada comprimido de **Allopurinol Gador 300** contiene:

Allopurinol	300 mg
Excipientes	
Lactosa monohidrato	239,77 mg
Almidón de maíz	71,333 mg
Croscaramelosa sódica	21 mg
Povidona	35 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,4 mg
Estearato de magnesio	10,5 mg
Almidón pregelatinizado	21 mg

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Mat. Nº 11.889

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

ACCION TERAPEUTICA

Hipouricemiante. Inhibidor de la producción de ácido úrico.

INDICACIONES

- Tratamiento de la gota. Artropatía urática, gota tofácea, aun cuando se asocia a litiasis úrica, hiperuricosuria o insuficiencia renal.
- Tratamiento de hiperuricemias sintomáticas primarias o secundarias (hiperuricemia iatrogénica, hemopatías, nefropatías).
- Litiasis por oxalato de calcio recurrentes, asociadas a hiperuricosuria tras fallar la hidratación y la dietoterapia.
- Prevención y tratamiento de la litiasis úrica.
- Déficit de las enzimas hipoxantinaguanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch Nyhan) o glucosa – 6 fosfatasa, con producción aumentada de ácido úrico.
- En aquellos cuadros con aumento de la destrucción celular, como en las neoplasias y síndromes mieloproliferativos. El incremento en los niveles de uratos puede ocurrir espontáneamente o luego de la quimioterapia..

ACCION FARMACOLOGICA

El allopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar su biosíntesis. Reduce la producción de ácido úrico al inhibir las reacciones bioquímicas que conducen a su formación. El allopurinol es un análogo estructural de la base púrica natural hipoxantina y actúa como un inhibidor de la xantina-oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico el producto final de catabolismo de las purinas en el hombre.

El allopurinol es metabolizado al oxipurinol que también es un inhibidor de la xantina oxidasa.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.889

Se ha comprobado que la reutilización de la xantina y de la hipoxantina para la síntesis de los nucléotidos y de los ácidos nucleicos, aumenta notablemente cuando sus oxidaciones son inhibidas por el allopurinol y oxiapurinol. Además, como la eliminación renal de hipoxantina y xantina es por lo menos 10 veces más alta que la del ácido úrico, la mayor cantidad de xantina e hipoxantina en la orina, no presenta problemas de nefrolitiasis.

FARMACOCINETICA

El allopurinol se absorbe en un 90% en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1,5 y -4,5 horas para el allopurinol y el oxipurinol, respectivamente. Después de una dosis única de 300 mg los niveles máximos alcanzados son 3 mg/ml de allopurinol y de 6,5 mg/ml de oxipurinol. Aproximadamente el 20% del allopurinol ingerido se excreta en las heces. Debido a su rápida oxidación a oxipurinol y a un aclaramiento renal igual a su filtración glomerular, la semi-vida plasmática del allopurinol es de 1.5 horas. El oxipurinol tiene una vida media más larga (unas 15 horas). Mientras que el allopurinol es eliminado por filtración glomerular, el oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales de una forma similar a como lo hace el ácido úrico. El aclaramiento del oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un uricosúrico al allopurinol reduce los efectos de este sobre la xantina oxidasa y aumenta la excreción de ácido úrico en la orina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis se debe ajustar mediante el control de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos y ácido úrico, de acuerdo a la gravedad de la patología, la tolerabilidad y la respuesta del paciente.

Frecuencia de la dosificación: se puede administrar una vez al día después de las comidas. Si la dosis excede de 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

A.N.M.A.T. FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

Gota: Adultos:

Casos leves: 200 a 300 mg/día.

Casos moderados: 400 a 600 mg/día.

Casos graves: hasta 800 mg/día.

La dosis de mantenimiento media es de 300 mg/día. La dosis mínima eficaz es de 100 a 200 mg/día. A fin de disminuir las crisis gotosas durante la fase de iniciación, es recomendable comenzar la terapia con 100 mg/día.

Enfermedad mieloproliferativa y neoplasias. Quimioterapia:

Adultos: 600-800 mg/día durante 2 ó 3 días (se recomienda iniciar la terapéutica 1 ó 2 días antes de comenzar el tratamiento quimioterápico).

Niños menores de 6 años: 150 mg/día.

Niños de 6 a 10 años: 300 mg/día.

Litiasis por oxalato de calcio recurrentes:

Dosis de inicio: 200-300 mg/día.

Dosis de mantenimiento: según controles de uricosuria.

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

Dosis recomendada en alteración de la función renal: Como el allopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o de sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su vida media plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima 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 únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. Se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Farmacéutico
Mat. Nº 11.859

mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 mmol/litro (15,6 mcg/ml).

Dosis recomendada en casos de diálisis renal: Allopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 ó 3 veces por semana, se deberá considerar la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de allopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a sus componentes. Tratamiento de un ataque agudo de Gota; la terapia de profilaxis puede ser iniciada una vez que el ataque agudo haya desaparecido por completo y que el paciente se encuentre en tratamiento con agentes antiinflamatorios.

Pacientes con intolerancia a la lactosa o al almidón de maíz deberán abstenerse de ingerir éste medicamento.

ADVERTENCIAS

La hiperuricemia asintomática per se, no es una indicación de allopurinol. Si otras situaciones sugieren la necesidad del allopurinol, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada. El allopurinol se deberá interrumpir permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

El allopurinol se deberá interrumpir tan pronto como aparezca una erupción y/o rash cutáneo o se tengan evidencias de hipersensibilidad al compuesto. Estas pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 1

A.N.M.A.T. FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

Si el cuadro cutáneo ha sido leve y una vez que haya remitido, puede considerarse, de ser necesario, reiniciar el tratamiento con una dosis menor (50 mg/día), con aumentos graduales de la misma. Si el cuadro recidiva, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con allopurinol, ya que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad más graves.

Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal.

Se ha descripto muy raramente trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con función renal o hepática alterada, por lo cual se debe tener precaución en este grupo de pacientes.

Se recomienda utilizar con precaución allopurinol en aquellos pacientes en tratamiento para la hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, con fármacos como inhibidores de la ECA y/o diuréticos, debido a los trastornos en la función renal que pueden presentarse.

.

Ataques agudos de gota: en las etapas iniciales de tratamiento con allopurinol, se puede precipitar un ataque de artrosis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina (0,5 mg 3 veces al día), durante al menos un mes. No se debería iniciar el tratamiento hasta que el ataque agudo de gota haya transcurrido en forma completa. Si se presenta un ataque agudo en un paciente que recibe allopurinol, se deberá seguir con la misma dosis, al mismo tiempo que se trata el ataque agudo con un antiinflamatorio.

Depósito de xantinas: En los procesos clínicos en los que la formación de urato está muy aumentada (p. ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina, podría, 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.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Mat. Nº 11.859

Papel del ácido úrico en la 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 se queden retenidos en el uréter. Mantener un volumen urinario de al menos 2 litros por día y un pH urinario entre 6.4-6.8, en el tratamiento de los cálculos de ácido úrico y en la gota renal.

En la práctica clínica el efecto neto de una asociación de allopurinol con un agente uricosúrico puede ser beneficioso en algunos pacientes, siempre y cuando no exceda la capacidad funcional renal para eliminar el ácido úrico. La hiperuricemia puede ser primaria, como en la gota o secundaria a una condición grave como la leucemia, policitemia vera, mieloma múltiple o psoriasis. También puede producirse durante los tratamientos con diuréticos, diálisis renal, lesiones renales o dietas salvajes. La hiperuricemia asintomática no es una indicación para el tratamiento con allopurinol (ver Indicaciones).

Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan: se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con allopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se deberá mantener la dosis de allopurinol en el rango menor. Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la advertencia incluida en el ítem "Dosis recomendada en alteración de la función renal". Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica. En el caso de desarrollo de linfoadenopatía angioinmunoblástica, esta puede cesar tras la suspensión del fármaco.

***Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad*:** allopurinol puede producir cuadros de hipersensibilidad desde exantema maculopapular, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad (DRESS), que pueden presentarse en cualquier

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Mat. Nº 11.839

momento del tratamiento. En estos casos, allopurinol debe suspenderse en forma inmediata. No se debe reanudar el tratamiento en pacientes que han presentado síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Los corticoides pueden ser útiles en los cuadros de hipersensibilidad.

Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas y signos, así como controlar el desarrollo de cuadros cutáneos. El síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica suelen presentarse con mayor riesgo en las primeras semanas de tratamiento, y el diagnóstico temprano, así como la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso, ha logrado el mejor resultado en el manejo del mismo.

Alelo HLA-B * 5801

Se ha demostrado que el alelo HLA-B * 5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y Síndrome de Stevens Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica relacionado 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 riesgos antes de iniciar el tratamiento.

No se ha establecido el uso de genotipos como una herramienta de decisión sobre el tratamiento con allopurinol.

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

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Nestor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.888

aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o Síndrome de Stevens Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica , el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.

Síndrome de Stevens Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica puede aparecer en pacientes que han dado negativo a la prueba de HLA-B*5801, independientemente de su origen étnico.

Este medicamento contiene lactosa. Aquellos pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, problemas en la absorción de glucosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas en la absorción de galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Generales

Durante el tratamiento se deberán realizar controles de la función renal y hepática, especialmente durante el primer mes de tratamiento. La terapia debe estar siempre acompañada por medidas higiénico-dietéticas adecuadas (aumento del aporte hídrico, reducción del aporte de proteínas animales, alimentación rica en sodio y oxalato, aporte excesivo de calcio).

Interacciones Medicamentosas

Anticoagulantes cumarínicos: tras la administración concomitante con allopurinol, se han notificado un incremento del efecto anticoagulante de la warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Deberán realizarse los controles adecuados a aquellos pacientes bajo tratamiento anticoagulante.

Arabinósido de adenina: la vida media plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de allopurinol. Vigilar más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.8

A.N.M.A.T. FOLIO 11 MESA DE ENTRADAS

Didanosina: durante el tratamiento conjunto con allopurinol 300 mg/día, se han registrado aumento del AUC y la Cmax plasmática de didanosina cercanos al doble, sin cambios en la vida media. No se recomienda la administración conjunta de estos fármacos. De ser inevitable su uso concomitante, reducir la dosis de didanosina y controlar al paciente.

Salicilatos y agentes uricosúricos*:* el oxipurinol, principal metabolito de allopurinol y activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del allopurinol.

6-mercaptopurina y azatioprina*:* cuando se administran por vía oral concomitantemente con allopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad. La reducción de la dosis debe efectuarse para evitar llevar la droga a niveles tóxicos.

Clorpropamida: si se administra allopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es escasa, puede haber un riesgo aumentado de actividad hipoglucémica prolongada.

Captopril: el riesgo de reacciones cutáneas puede encontrarse aumentado, tras la administración conjunta de captopril y allopurinol, en especial en pacientes con deterioro crónico de la función renal.

Fenitoína: allopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.

Teofilina: se ha reportado inhibición del metabolismo de la teofilina, debido a que la xantino oxidasa interviene en su biotransformación. Los niveles de teofilina deberían ser monitoreados en los pacientes que comienzan o incrementan la terapia con allopurinol.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Manó
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

Ciclosporina: los reportes sugieren que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, pueden ser incrementadas durante el tratamiento combinado con allopurinol. La posibilidad de la toxicidad con la co-administración deberá ser considerada.

Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, mecloretamina (hidrocluro de mustina): se ha reportado entre los pacientes con enfermedad neoplásica (con excepción de leucemia), un incremento de la supresión de la médula ósea, causado por la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos, en presencia de allopurinol. Las discrasias sanguíneas se producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Por lo tanto se deben realizar controles hematológicos periódicos.

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

Ampicilina, amoxicilina: el incremento en la frecuencia de rash cutáneo ha sido reportado en pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concomitantemente con allopurinol, comparado con pacientes que no reciben esta combinación. La causa que reporta esta asociación no ha sido establecida, por lo tanto se recomienda la utilización de un antibiótico alternativo a la ampicilina o a la amoxicilina en aquellos pacientes que reciban allopurinol.

Embarazo

No existe información adecuada sobre la seguridad en humanos de allopurinol durante el embarazo. Los datos provenientes de estudios en animales muestran resultados dispares. Debe utilizarse durante el embarazo sólo en aquellos casos donde el beneficio potencial, justifique el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

Allopurinol y su metabolitos aparecen en la leche humana, es por ello que no se recomienda su uso.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.689

Uso en pediatría

Su uso se encuentra limitado a aquellos niños que padecen hiperuricemia secundaria a procesos malignos o a ciertos trastornos congénitos en el metabolismo de las purinas.

Efectos en la habilidad para conducir y usar máquinas

Se han reportado reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes que recibían allopurinol por lo tanto, hasta que no se establezca que el allopurinol no afecta negativamente el rendimiento, usar con precaución antes de conducir o usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Son usualmente raras y la mayoría de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

Según la disposición de ANMAT N° 5904/1996 las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia en: frecuentes >10%, ocasionales 1-10%, raras <1%.

Reacciones cutáneas:

Frecuente: erupción cutánea.

Raras: angioedema, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica, decoloración del cabello, síndrome de Stevens Johnson y erupciones cutáneas medicamentosas.

Son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Estas reacciones pueden ser prurito, maculopápulas, a veces aparece descamación, otras veces aparición de lesiones purpúricas y raramente, exfoliación. El tratamiento con allopurinol deberá interrumpirse inmediatamente si se producen tales reacciones. Después de la recuperación de las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento a una dosis menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual. Si se produce rash, se deberá suspender permanentemente.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Gerente
Mat. Nº 11.839

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

Hipersensibilidad generalizada:

Ocasional: reacciones de hipersensibilidad.

Raramente se han producido reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y/o al de Lyell. La vasculitis asociada a allopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, colangitis aguda, cálculos de xantina, nefritis intersticial, insuficiencia renal y más raramente, epilepsia. El shock anafiláctico ha sido informado muy raramente. Si se producen esas reacciones, el allopurinol se deberá interrumpir de forma inmediata y permanente. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en esas situaciones. Cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad generalizadas, por lo general se produjo también una alteración renal o hepática particularmente cuando estas reacciones tuvieron una consecuencia fatal. Pueden ocurrir cuadros multiorgánicos con diferentes combinaciones de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, también llamados DRESS, que pueden incluir los siguientes síntomas y/o signos: vasculitis, artralgias, eosinofilia, fiebre, pruebas anormales de función hepática, paseudolinfoma, erupciones cutáneas, linfoadenopatía, leucopenia, hepato-esplenomegalia, síndrome de desaparición del conducto biliar (con destrucción de los conductos biliares intrahepáticos). Órganos como el páncreas, hígado, miocardio, colon, pulmón, pueden encontrarse comprometidos. En estos casos debe suspenderse la administración en forma inmediata y permanente.

Linfoadenopatía Angioinmunoblástica

Solo en casos muy raros, se ha descrito esta patología tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente el allopurinol en modo permanente.

Trastornos hepatobiliares:

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico

Ocasionales: aumento asintomático de las pruebas de función hepática.

Raras: hepatitis (tanto necrosis hepática como hepatitis granulomatosa).

Se ha descripto la presencia de cuadros de alteración de la función hepática con o sin evidencia obvia de una hipersensibilidad más generalizada al allopurinol.

Alteraciones gastrointestinales:

Raras: Náuseas, diarrea y vómitos. Las náuseas y vómitos se pueden evitar tomando el allopurinol tras las comidas.

Casos aislados: hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis y cambios en los hábitos intestinales.

Las náuseas y vómitos se pueden evitar tomando el allopurinol tras las comidas.

Sangre y sistema linfático:

Ocasionales: trombocitopenia, agranulocitosis, granulocitosis ,anemia aplásica, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, aplasia pura de células rojas.

Raras: trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función hepática y/o renal alterada, remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

Infecciones

Casos aislados: Forunculosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Casos aislados: Diabetes mellitus, hiperlipemia.

Trastornos psiquiátricos

Casos aislados: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Casos aislados: Coma, parálisis, ataxia, neuropatía, parestesias, somnolencia, cefalea, alteración en el gusto.

Trastornos oculares

Casos aislados: Cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares.

Trastornos del oído y del laberinto

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Mat. Nº 11.859

Casos aislados: Vértigo

Trastornos cardiacos

Casos aislados: Angina, bradicardia.

Trastornos vasculares

Casos aislados: Hipertensión

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Casos aislados: Dolor muscular

Trastornos renales y urinarios

Rara: Urolitiasis

Casos aislados: Hematuria y uremia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Casos aislados: Infertilidad masculina, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Casos aislados: Edema, malestar general, astenia, fiebre.

Exploraciones complementarias:

Frecuente: Aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH)*

*Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron niveles de TSH indicativos de hipotiroidismo subclínico.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

htlm y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE ENTRADAS

SOBREDOSIFICACION

Síntomas y signos:

Se ha informado de la ingestión de hasta 22,5 g de allopurinol sin efectos adversos. Los síntomas y signos incluyeron náuseas, vómitos, diarrea y aturdimiento en pacientes que habían ingerido 20 g de allopurinol. La recuperación fue inmediata tras el tratamiento habitual en estos casos.

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 medicación concomitante especialmente 6-mercaptopurina o azatioprina. No hay disponibles, hasta el momento, reportes de sobredosis o de intoxicación aguda. La reacción más común sería la intolerancia gastrointestinal. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de allopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá dializar al paciente.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado), hemodiálisis o aquellos procedimientos terapéuticos que considere necesarios.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Buenos Aires: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Posadas - Haedo (Pcia. de Bs. As.): (011) 4654-6648/4658-7777

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

A.N.M.A.T. FOLIO 18 MESA DE ENTRADAS

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

Allopurinol Gador 100 y **Allopurinol Gador 300**, se presenta en envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15ºC y 30ºC), en lugar seco.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.442

Fecha de última revisión: __/_

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.[illegible]

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-93458288-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-07211391- GADOR - Prospectos - Certificado N40442.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.16 13:10:53 -03:00

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.16 13:10:54 -03:00