



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-07212313-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-07212313-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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALLOPURINOL GADOR RETARD / ALLOPURINOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, ALLOPURINOL 300 mg; aprobada por Certificado N° 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 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALLOPURINOL GADOR RETARD / ALLOPURINOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, ALLOPURINOL 300 mg;

el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-47511572-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-47511698-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-07212313-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.15 17:43:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.15 17:44:07 -0300'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

ALLOPURINOL GADOR RETARD

ALLOPURINOL 300 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **ALLOPURINOL GADOR RETARD**

contiene:

Allopurinol	300 mg
Excipientes:	
Almidón 1500	112 mg
Lactosa monohidrato	192 mg
Povidona K25	24 mg
Sílica coloidal anhidra	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100LV	80 mg
Lactosa monohidrato CD	79,76 mg
Estearato de magnesio vegetal	8 mg
Laca FD&C Azul N° 2	0,24 mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipouricemiente. Inhibidor de la producción de ácido úrico.

Código ATC M04AAA01

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.


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

IF-2019-44235540-APN-DGAFANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

- 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.

Se ha comprobado que la reutilización de la xantina y de la hipoxantina para la síntesis de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos, aumenta notablemente cuando sus oxidaciones son inhibidas por el allopurinol y oxipurinol. 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 por vía digestiva, apareciendo en el plasma 30 a 60 minutos luego de su administración oral. Su biodisponibilidad es del 67 al 90%. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1,5 horas y de 3 a 5 horas para el allopurinol y el oxipurinol, respectivamente. El volumen de distribución es cercano a


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-CANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

1,6 l/kg. El allopurinol se metaboliza por la acción de la xantino-oxidasa y aldehído oxidasa a oxipurinol. Aproximadamente el 20% del allopurinol ingerido se excreta en las heces y por orina menos del 10%, sin modificar. La vida media plasmática del allopurinol es de 1 a 2 horas. El oxipurinol tiene una vida media más larga (13-30 horas). Por este motivo se logra la inhibición de la xantina oxidasa durante 24 horas con una única dosis diaria. El oxipurinol se excreta por orina sin alteraciones y se reabsorbe por los túbulos renales.

En pacientes de edad avanzada, no se han evidenciado modificaciones en la cinética del fármaco, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal.

En la insuficiencia renal, la eliminación de oxipurinol y allopurinol se encuentra reducida, con aumento de los niveles plasmáticos cuando el tratamiento es prolongado. Se debe considerar una disminución de la dosis a administrar en estos casos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La posología de **ALLOPURINOL GADOR RETARD** se determinará según la gravedad del cuadro. La dosis habitual es de 200 a 300 mg/día para la gota leve. En la gota tofácea moderadamente severa es de 400 a 600 mg/día.

Como recomendación se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, para reducir el riesgo de una posible crisis aguda de gota, es decir 100 mg/día e ir aumentando la dosis en forma progresiva.

Dosis mínima efectiva: 100 a 200 mg/día.

Dosis por peso corporal: 2 a 10 mg/kg/día.

Dosis máxima: 800 mg/día.

ALLOPURINOL GADOR RETARD puede ser administrado en una sola dosis de 300 mg o dividir la dosis en varias tomas al día. Cuando la dosis supera los 300 mg es adecuado administrarlo en forma fraccionada.

En pacientes tratados con colchicina y/o antiinflamatorios, se aconseja seguir con éstos fármacos hasta que el nivel sérico de ácido úrico se encuentre dentro del rango normal y no hayan ocurrido crisis agudas de gota en los últimos meses.

Este medicamento es mejor tolerado cuando se lo administra después de las comidas.

Es aconsejable aportar una cantidad suficiente de líquido, generando de esta forma un volumen urinario no menor de dos litros por día, conservando la neutralidad o alcalinidad de la orina.

La dosis recomendada como prevención de la nefropatía por ácido úrico durante una quimioterapia antineoplásica, es de 600 a 800 mg/día por 48 a 72 horas asociado a una hidratación abundante.

En aquellos niños entre 6 y 10 años de edad, con hiperuricemia secundaria a cuadros malignos, pueden administrarse 300 mg/día. En pacientes menores de 6 años de edad este producto no debe ser administrado.

Tanto el allopurinol como sus metabolitos, se eliminan por vía renal, por lo cual puede ocurrir su acumulación en pacientes con deterioro de la función renal, siendo necesario reducir la dosis de allopurinol.

Se aconseja una dosis de 200 mg/día de allopurinol en pacientes con una eliminación de creatinina, entre 10-20 ml/min. Si la eliminación de creatinina es < 10 ml/min, la dosis recomendada no debe sobrepasar los 100 mg/día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. Las recomendaciones aportadas previamente para el tratamiento de la gota son útiles para el tratamiento de mantenimiento en la hiperuricemia secundaria.

En pacientes de edad avanzada, se indicará la menor dosis que conlleve a una reducción óptima de los niveles de ácido úrico.

En pacientes con hiperuricemia con cálculos recurrentes de oxalato de calcio, la dosis de es de 300 mg/día.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática, debe reducirse la posología de allopurinol. Se aconseja el control periódicamente de la función hepática, particularmente al comienzo del tratamiento.

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. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia renal severa.

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.

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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-44235540-APN-DOA#ANMAT
Néstor Mañó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

Se ha descrito 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 (consultar bibliografía correspondiente). 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.

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT -

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

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 la 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 las recomendaciones previamente descriptas (ver Posología y Forma de administración). Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica.

En el caso de desarrollo de linfadenopatía 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 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


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

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


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

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

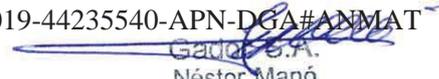
Generales

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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

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, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina (hidrocloro 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, 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

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

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:


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-ANMAT
Gator S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 25 de 104

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.

Hipersensibilidad generalizada:

Ocasionales: 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 e 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, pseudolinfoma, erupciones cutáneas,


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

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


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

linfadenopatía, 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.

Linfadenopatía angioinmunoblástica: solo en casos muy raros, se ha descrito esta patología tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Se han reportado casos aislados de shock anafiláctico. Si estas reacciones ocurren, en cualquier momento durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente el allopurinol, y en modo permanente.

Trastornos hepatobiliares

Ocasionales: aumento asintomático de las pruebas de función hepática.

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

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

Alteraciones gastrointestinales:

Raras: Náuseas, diarrea y vómitos.

Casos aislados: Hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, 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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN--ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 29 de 104

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

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)*


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

SOBREDOSIFICACION

Síntomas y signos:

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

Tratamiento:

La absorción masiva de alopurinol 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. 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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGADANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 33 de 104 Mat. N° 11.889

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

GADOR S.A.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit- Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°40.442

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07212313- GADOR - Prospectos - Certificado N40442

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:09 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:11 -0300'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALLOPURINOL GADOR RETARD

ALLOPURINOL 300 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **ALLOPURINOL GADOR RETARD** contiene:

Allopurinol	300 mg
Excipientes:	
Almidón 1500	112 mg
Lactosa monohidrato	192 mg
Povidona K25	24 mg
Sílica coloidal anhidra	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100LV	80 mg
Lactosa monohidrato CD	79,76 mg
Estearato de magnesio vegetal	8 mg
Laca FD&C Azul N° 2	0,24 mg

INFORMACIÓN GENERAL

Lea todo la información para pacientes detenidamente antes de empezar a tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Es importante que conserve esta información ya que puede tener que volver a leerla. Cualquier duda, consulte a su médico.

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Usted **NO** debe tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**:

- Si se encuentra embarazada.
- Si le está dando el pecho a su bebé.
- Si tiene intolerancia a los azúcares (lactosa) o maíz.
- Si tiene una enfermedad renal grave.

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 164

Gador S.A.
Olga N. Graco
Directora Técnica
Mat. N° 0057



- Si padece un ataque agudo de gota. Debe esperar a que el ataque haya desaparecido por completo.
- Si es alérgico al allopurinol o a los componentes de este producto.
- Si es menor de 6 años de edad.

Consulte a su médico antes de tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**:

- Si está usted tomando o va a comenzar a tomar algún medicamento para enfermedades del corazón o para la presión arterial alta.
- Si nota que le salen moretones más fácilmente que antes o si le aparece dolor de garganta u otros signos de una infección.
- Si usted tiene o ha tenido alguna enfermedad del riñón o del hígado.

Informe a su médico sobre el uso de otros medicamentos antes de iniciar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, aun los que ha adquirido sin receta, especialmente los siguientes:

- Anticoagulantes cumarínicos (para evitar la formación de coágulos).
- 6-mercaptopurina, bleomicina, mecloretamina, procarbazona (medicamentos para el tratamiento de algunas formas de cáncer).
- Fenitoína (para el tratamiento de la epilepsia).
- Azatioprina (para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y trasplantes).
- Teofilina (para el asma).
- Arabinósido de adenina (vidarabina, para el tratamiento de las infecciones por virus).
- Salicilatos (aspirina, para el tratamiento del dolor).
- Agentes uricosúricos (probenecid, para el tratamiento de la gota).


Gabriel M. Ostini
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT


Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

- Didanosina (para el tratamiento del VIH).
- Ampicilina y amoxicilina (antibióticos).
- Clorpropamida (para el tratamiento de la diabetes).
- Ciclosporina (utilizado en trasplantes).
- Doxorubicina (para el tratamiento de ciertos tipos de linfomas).
- Captopril (medicamento utilizado para bajar la presión).
- Ciclofosfamida (tratamiento de algunos tipos de cáncer y para la artritis reumatoide).
- Hidróxido de aluminio: (antiácido estomacal).

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Usted debe tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR** tal como su médico se lo ha indicado. La cantidad de medicación a tomar será determinada por su médico según la severidad y la causa del cuadro. Esta medicación se debe tomar por vía oral. Trague el comprimido entero preferentemente después de la comida. Tome abundante cantidad de líquidos. Su médico le indicará la duración del tratamiento con **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Usted no debe suspender el tratamiento antes de lo previsto.

Olvido de dosis

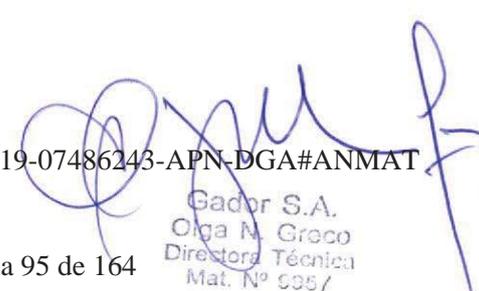
Si usted olvidó tomar su dosis de **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, tome la dosis siguiente tan pronto como lo recuerde. Luego, siga de la misma forma que lo hacía habitualmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida varias dosis, consulte con su médico como continuar con el tratamiento.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 95 de 164


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357



Si toma más cantidad de medicación de la que su médico le ha indicado o ha tomado la medicación por accidente, consulte a un centro de toxicología u hospital cercano a la brevedad.

EFFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **ALLOPURINOL RETARD GADOR** puede producir efectos no deseados. Es más probable que aparezcan estos efectos, cuando existen alteraciones renales y/o hepáticas.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas, suspenda el tratamiento e informe a su médico inmediatamente:

- Infecciones: infección del folículo piloso (infección de la piel donde nace el pelo).
- Problemas del oído: vértigo (sensación de que las personas o cosas giran).
- Trastornos de la sangre: disminución glóbulos rojos de la sangre con anemia (puede causarle cansancio y fatiga), disminución del número de glóbulos blancos (aumenta el riesgo de infecciones), disminución de las plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre, produciendo moretones o sangrado).
- Problemas psiquiátricos: depresión.
- Problemas en el corazón: dolor en el tórax o enlentecimiento del pulso.
- Trastornos inmunológicos: linfadenopatía angioinmunoblástica (enfermedad que produce inflamación en axilas, cuello, ingles). Reacciones de hipersensibilidad grave, con fiebre, erupción cutánea, dolor en las articulaciones, y alteraciones en la sangre y pruebas hepáticas (estos pueden ser síntomas de trastorno de hipersensibilidad en múltiples órganos).
- Problemas vasculares: presión sanguínea alta.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 96 de 164

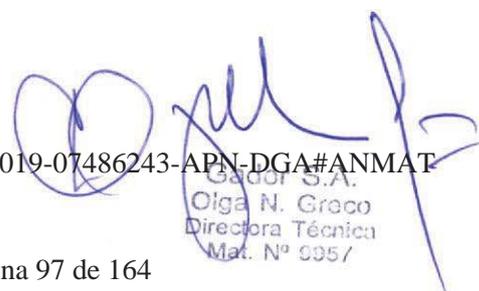

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6957

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de los niveles de lípidos (grasas) en la sangre, diabetes mellitus (niveles de azúcar altos en sangre).
- Trastornos del sistema nervioso: movimientos no coordinados, debilidad, somnolencia, alteración en el gusto, entumecimiento o pérdida de consciencia, alteración de la sensibilidad normal (neuropatía), parálisis (pérdida o disminución de la función muscular), dolor de cabeza.
- Trastornos oculares: cataratas (opacidad del cristalino, con dificultad para ver), alteraciones visuales.
- Problemas en la reproducción y en la mama: impotencia, crecimiento de los pechos, infertilidad masculina.
- Problemas gastrointestinales: náuseas, aparición de sangre en los vómitos, infecciones de la boca, vómitos, diarrea, cambios en los hábitos intestinales, exceso de grasa en las heces.
- Trastornos renales y urinarios: cálculos (piedras) en las vías urinarias, aparición de sangre en la orina.
- Problemas hepatobiliares: aumentos asintomáticos en las pruebas de función del hígado, hepatitis (inflamación del hígado).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor muscular.
- Problemas en la piel y en el tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupciones cutáneas de tipo medicamentoso, erupciones graves en la piel que pueden poner en riesgo la vida del paciente (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), ronchas, ampollas o descamación generalizada, pérdida o decoloración del cabello, úlceras (pérdida de tejido en forma de sacabocado) en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y conjuntivitis (inflamación y enrojecimiento de los ojos).


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 97 de 164


Gador S.A.
Olga N. Groco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor muscular (síntomas de gripe), malestar general, fatiga, hinchazón (edema) de los tobillos, fiebre, escalofríos y dolor de cabeza.

Estos no son todos los efectos no deseados de este medicamento. Si alguno de los efectos indeseables le parece grave o presenta cualquier efecto no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

“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”

RECORDATORIO

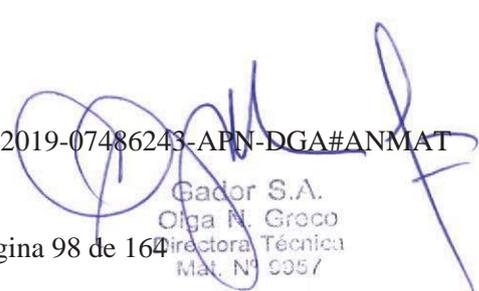
Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Es importante que usted sepa que si aparece una erupción cutánea, pierde el conocimiento, tiene respiración sibilante (sonido chillón durante la respiración, que ocurre cuando el aire se desplaza a través de vías respiratorias estrechadas), descamación de la piel, ampollas o llagas en los labios o en la boca, palpitaciones u opresión en el pecho, usted puede ser alérgico a esta medicación. Suspenda el tratamiento y consulte a su médico en forma inmediata.

Suspenda el tratamiento y comuníquese con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas que figuran a continuación:


Gustavo H. Estuñe
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Olga N. Groco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

- ✓ Sed, pérdida de peso, cansancio.
- ✓ Dolor articular o hinchazón dolorosa de las ingles, cuello y axilas.
- ✓ Aparición de sangre en orina
- ✓ Náuseas o vómitos (a veces con sangre).
- ✓ Malestar general.
- ✓ Fiebre alta.
- ✓ Aparición de forúnculos (infección de la piel donde nace el pelo).
- ✓ Hinchazón (edemas) en los tobillos.
- ✓ Debilidad y pérdida de consciencia.
- ✓ Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, alteraciones de la visión.
- ✓ Ictericia (coloración amarilla de la piel y de los ojos).
- ✓ Dolor en el tórax.
- ✓ Entrecimiento del pulso y presión sanguínea alta.

Puede ocurrir un ataque agudo de gota al inicio del tratamiento con **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Su médico aconsejará medicamentos para evitarlo. No es necesario interrumpir el tratamiento siempre que se utilice en forma concomitante un medicamento antiinflamatorio adecuado.

En cualquier momento del tratamiento pueden aparecer en la piel cuadros graves con el uso de allopurinol, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Estos pueden incluir síntomas iniciales como fiebre, dolor de cabeza, dolor corporal (síntomas gripales) y luego erupción con úlceras (pérdida de tejido en sacabocado) en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y conjuntivitis (inflamación y enrojecimiento de los ojos). Estos síntomas pueden progresar con la aparición de ampollas y descamación generalizada de la piel. En personas de origen chino (grupo Han) o tailandés, estas reacciones pueden ser más

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

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 99 de 164

Gador S.A.
Olga N. Grocco
Directora Técnica
Mat. N° 0057



frecuentes. Si presenta alguno de estos síntomas suspenda el allopurinol y consulte a su médico.

Si alguna vez padeció síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el uso **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, no debe volver a utilizarlo en ningún momento.

Durante el tratamiento se aconseja realizar controles de la función del hígado y de los riñones.

Conducción y uso de maquinas

Debido a la posibilidad de generar mareos, somnolencia y afectar la coordinación, el allopurinol puede afectar su capacidad de conducir vehículos. No conduzca, no maneje herramientas o máquinas hasta que se encuentre seguro de que el medicamento no limita sus capacidades.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

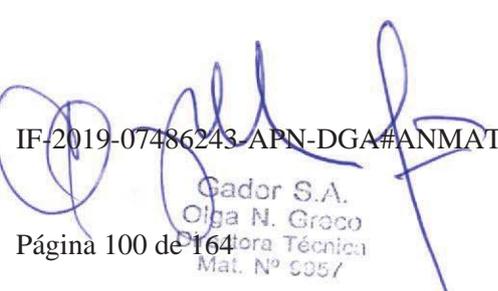
GADOR S.A.

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: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6057



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07212313- GADOR - Inf. pacientes - Certificado N40442

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:26 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

ALLOPURINOL GADOR RETARD

ALLOPURINOL 300 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **ALLOPURINOL GADOR RETARD**

contiene:

Allopurinol	300 mg
Excipientes:	
Almidón 1500	112 mg
Lactosa monohidrato	192 mg
Povidona K25	24 mg
Sílica coloidal anhidra	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100LV	80 mg
Lactosa monohidrato CD	79,76 mg
Estearato de magnesio vegetal	8 mg
Laca FD&C Azul N° 2	0,24 mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipouricemiente. Inhibidor de la producción de ácido úrico.

Código ATC M04AAA01

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.


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

IF-2019-44235540-APN-DGAFANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

- 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.

Se ha comprobado que la reutilización de la xantina y de la hipoxantina para la síntesis de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos, aumenta notablemente cuando sus oxidaciones son inhibidas por el allopurinol y oxipurinol. 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 por vía digestiva, apareciendo en el plasma 30 a 60 minutos luego de su administración oral. Su biodisponibilidad es del 67 al 90%. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1,5 horas y de 3 a 5 horas para el allopurinol y el oxipurinol, respectivamente. El volumen de distribución es cercano a


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-CANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

1,6 l/kg. El allopurinol se metaboliza por la acción de la xantino-oxidasa y aldehído oxidasa a oxipurinol. Aproximadamente el 20% del allopurinol ingerido se excreta en las heces y por orina menos del 10%, sin modificar. La vida media plasmática del allopurinol es de 1 a 2 horas. El oxipurinol tiene una vida media más larga (13-30 horas). Por este motivo se logra la inhibición de la xantina oxidasa durante 24 horas con una única dosis diaria. El oxipurinol se excreta por orina sin alteraciones y se reabsorbe por los túbulos renales.

En pacientes de edad avanzada, no se han evidenciado modificaciones en la cinética del fármaco, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal.

En la insuficiencia renal, la eliminación de oxipurinol y allopurinol se encuentra reducida, con aumento de los niveles plasmáticos cuando el tratamiento es prolongado. Se debe considerar una disminución de la dosis a administrar en estos casos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La posología de **ALLOPURINOL GADOR RETARD** se determinará según la gravedad del cuadro. La dosis habitual es de 200 a 300 mg/día para la gota leve. En la gota tofácea moderadamente severa es de 400 a 600 mg/día.

Como recomendación se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, para reducir el riesgo de una posible crisis aguda de gota, es decir 100 mg/día e ir aumentando la dosis en forma progresiva.

Dosis mínima efectiva: 100 a 200 mg/día.

Dosis por peso corporal: 2 a 10 mg/kg/día.

Dosis máxima: 800 mg/día.

ALLOPURINOL GADOR RETARD puede ser administrado en una sola dosis de 300 mg o dividir la dosis en varias tomas al día. Cuando la dosis supera los 300 mg es adecuado administrarlo en forma fraccionada.

En pacientes tratados con colchicina y/o antiinflamatorios, se aconseja seguir con éstos fármacos hasta que el nivel sérico de ácido úrico se encuentre dentro del rango normal y no hayan ocurrido crisis agudas de gota en los últimos meses.

Este medicamento es mejor tolerado cuando se lo administra después de las comidas.

Es aconsejable aportar una cantidad suficiente de líquido, generando de esta forma un volumen urinario no menor de dos litros por día, conservando la neutralidad o alcalinidad de la orina.

La dosis recomendada como prevención de la nefropatía por ácido úrico durante una quimioterapia antineoplásica, es de 600 a 800 mg/día por 48 a 72 horas asociado a una hidratación abundante.

En aquellos niños entre 6 y 10 años de edad, con hiperuricemia secundaria a cuadros malignos, pueden administrarse 300 mg/día. En pacientes menores de 6 años de edad este producto no debe ser administrado.

Tanto el allopurinol como sus metabolitos, se eliminan por vía renal, por lo cual puede ocurrir su acumulación en pacientes con deterioro de la función renal, siendo necesario reducir la dosis de allopurinol.

Se aconseja una dosis de 200 mg/día de allopurinol en pacientes con una eliminación de creatinina, entre 10-20 ml/min. Si la eliminación de creatinina es < 10 ml/min, la dosis recomendada no debe sobrepasar los 100 mg/día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. Las recomendaciones aportadas previamente para el tratamiento de la gota son útiles para el tratamiento de mantenimiento en la hiperuricemia secundaria.

En pacientes de edad avanzada, se indicará la menor dosis que conlleve a una reducción óptima de los niveles de ácido úrico.

En pacientes con hiperuricemia con cálculos recurrentes de oxalato de calcio, la dosis de es de 300 mg/día.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática, debe reducirse la posología de allopurinol. Se aconseja el control periódicamente de la función hepática, particularmente al comienzo del tratamiento.

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. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia renal severa.

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.

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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-44235540-APN-DOA#ANMAT
Néstor Mañó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

Se ha descrito 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 (consultar bibliografía correspondiente). 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.

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT -

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

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 la 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 las recomendaciones previamente descriptas (ver Posología y Forma de administración). Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica.

En el caso de desarrollo de linfadenopatía 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 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


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

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


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

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.

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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

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, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, 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, 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

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

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:


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA-ANMAT
Gator S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 25 de 104

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.

Hipersensibilidad generalizada:

Ocasionales: 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 e 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, pseudolinfoma, erupciones cutáneas,


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

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


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

linfadenopatía, 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.

Linfadenopatía angioinmunoblástica: solo en casos muy raros, se ha descrito esta patología tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Se han reportado casos aislados de shock anafiláctico. Si estas reacciones ocurren, en cualquier momento durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente el allopurinol, y en modo permanente.

Trastornos hepatobiliares

Ocasionales: aumento asintomático de las pruebas de función hepática.

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

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

Alteraciones gastrointestinales:

Raras: Náuseas, diarrea y vómitos.

Casos aislados: Hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, 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.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN--ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 29 de 104

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

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)*


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

SOBREDOSIFICACION

Síntomas y signos:

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

Tratamiento:

La absorción masiva de alopurinol 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. 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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGADANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 33 de 104 Mat. N° 11.889

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

GADOR S.A.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit- Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°40.442

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-44235540-APN-DGA#ANMAT

Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07212313- GADOR - Prospectos - Certificado N40442

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:11 -03'00'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALLOPURINOL GADOR RETARD

ALLOPURINOL 300 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido de liberación prolongada de **ALLOPURINOL GADOR RETARD** contiene:

Allopurinol	300 mg
Excipientes:	
Almidón 1500	112 mg
Lactosa monohidrato	192 mg
Povidona K25	24 mg
Sílica coloidal anhidra	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100LV	80 mg
Lactosa monohidrato CD	79,76 mg
Estearato de magnesio vegetal	8 mg
Laca FD&C Azul N° 2	0,24 mg

INFORMACIÓN GENERAL

Lea todo la información para pacientes detenidamente antes de empezar a tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Es importante que conserve esta información ya que puede tener que volver a leerla. Cualquier duda, consulte a su médico.

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Usted **NO** debe tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**:

- Si se encuentra embarazada.
- Si le está dando el pecho a su bebé.
- Si tiene intolerancia a los azúcares (lactosa) o maíz.
- Si tiene una enfermedad renal grave.

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 164

Gador S.A.
Olga N. Graco
Directora Técnica
Mat. N° 0057



- Si padece un ataque agudo de gota. Debe esperar a que el ataque haya desaparecido por completo.
- Si es alérgico al allopurinol o a los componentes de este producto.
- Si es menor de 6 años de edad.

Consulte a su médico antes de tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**:

- Si está usted tomando o va a comenzar a tomar algún medicamento para enfermedades del corazón o para la presión arterial alta.
- Si nota que le salen moretones más fácilmente que antes o si le aparece dolor de garganta u otros signos de una infección.
- Si usted tiene o ha tenido alguna enfermedad del riñón o del hígado.

Informe a su médico sobre el uso de otros medicamentos antes de iniciar **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, aun los que ha adquirido sin receta, especialmente los siguientes:

- Anticoagulantes cumarínicos (para evitar la formación de coágulos).
- 6-mercaptopurina, bleomicina, mecloretamina, procarbazina (medicamentos para el tratamiento de algunas formas de cáncer).
- Fenitoína (para el tratamiento de la epilepsia).
- Azatioprina (para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y trasplantes).
- Teofilina (para el asma).
- Arabinósido de adenina (vidarabina, para el tratamiento de las infecciones por virus).
- Salicilatos (aspirina, para el tratamiento del dolor).
- Agentes uricosúricos (probenecid, para el tratamiento de la gota).


Gabriel M. Ostini
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT


Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



- Didanosina (para el tratamiento del VIH).
- Ampicilina y amoxicilina (antibióticos).
- Clorpropamida (para el tratamiento de la diabetes).
- Ciclosporina (utilizado en trasplantes).
- Doxorubicina (para el tratamiento de ciertos tipos de linfomas).
- Captopril (medicamento utilizado para bajar la presión).
- Ciclofosfamida (tratamiento de algunos tipos de cáncer y para la artritis reumatoide).
- Hidróxido de aluminio: (antiácido estomacal).

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Usted debe tomar **ALLOPURINOL RETARD GADOR** tal como su médico se lo ha indicado. La cantidad de medicación a tomar será determinada por su médico según la severidad y la causa del cuadro. Esta medicación se debe tomar por vía oral. Trague el comprimido entero preferentemente después de la comida. Tome abundante cantidad de líquidos. Su médico le indicará la duración del tratamiento con **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Usted no debe suspender el tratamiento antes de lo previsto.

Olvido de dosis

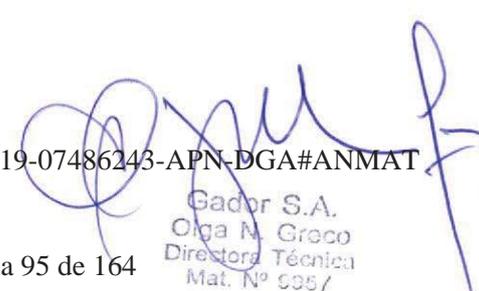
Si usted olvidó tomar su dosis de **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, tome la dosis siguiente tan pronto como lo recuerde. Luego, siga de la misma forma que lo hacía habitualmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida varias dosis, consulte con su médico como continuar con el tratamiento.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 95 de 164


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357



Si toma más cantidad de medicación de la que su médico le ha indicado o ha tomado la medicación por accidente, consulte a un centro de toxicología u hospital cercano a la brevedad.

EFFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, **ALLOPURINOL RETARD GADOR** puede producir efectos no deseados. Es más probable que aparezcan estos efectos, cuando existen alteraciones renales y/o hepáticas.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas, suspenda el tratamiento e informe a su médico inmediatamente:

- Infecciones: infección del folículo piloso (infección de la piel donde nace el pelo).
- Problemas del oído: vértigo (sensación de que las personas o cosas giran).
- Trastornos de la sangre: disminución glóbulos rojos de la sangre con anemia (puede causarle cansancio y fatiga), disminución del número de glóbulos blancos (aumenta el riesgo de infecciones), disminución de las plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre, produciendo moretones o sangrado).
- Problemas psiquiátricos: depresión.
- Problemas en el corazón: dolor en el tórax o enlentecimiento del pulso.
- Trastornos inmunológicos: linfadenopatía angioinmunoblástica (enfermedad que produce inflamación en axilas, cuello, ingles). Reacciones de hipersensibilidad grave, con fiebre, erupción cutánea, dolor en las articulaciones, y alteraciones en la sangre y pruebas hepáticas (estos pueden ser síntomas de trastorno de hipersensibilidad en múltiples órganos).
- Problemas vasculares: presión sanguínea alta.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

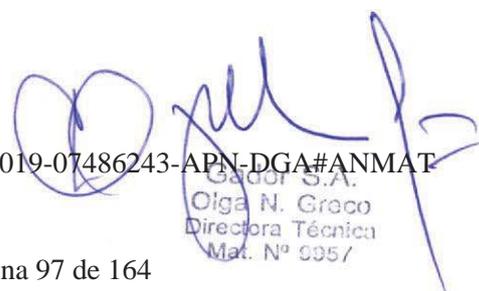
Página 96 de 164


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6957

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de los niveles de lípidos (grasas) en la sangre, diabetes mellitus (niveles de azúcar altos en sangre).
- Trastornos del sistema nervioso: movimientos no coordinados, debilidad, somnolencia, alteración en el gusto, entumecimiento o pérdida de consciencia, alteración de la sensibilidad normal (neuropatía), parálisis (pérdida o disminución de la función muscular), dolor de cabeza.
- Trastornos oculares: cataratas (opacidad del cristalino, con dificultad para ver), alteraciones visuales.
- Problemas en la reproducción y en la mama: impotencia, crecimiento de los pechos, infertilidad masculina.
- Problemas gastrointestinales: náuseas, aparición de sangre en los vómitos, infecciones de la boca, vómitos, diarrea, cambios en los hábitos intestinales, exceso de grasa en las heces.
- Trastornos renales y urinarios: cálculos (piedras) en las vías urinarias, aparición de sangre en la orina.
- Problemas hepatobiliares: aumentos asintomáticos en las pruebas de función del hígado, hepatitis (inflamación del hígado).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor muscular.
- Problemas en la piel y en el tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupciones cutáneas de tipo medicamentoso, erupciones graves en la piel que pueden poner en riesgo la vida del paciente (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), ronchas, ampollas o descamación generalizada, pérdida o decoloración del cabello, úlceras (pérdida de tejido en forma de sacabocado) en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y conjuntivitis (inflamación y enrojecimiento de los ojos).


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Olga N. Groco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor muscular (síntomas de gripe), malestar general, fatiga, hinchazón (edema) de los tobillos, fiebre, escalofríos y dolor de cabeza.

Estos no son todos los efectos no deseados de este medicamento. Si alguno de los efectos indeseables le parece grave o presenta cualquier efecto no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

“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”

RECORDATORIO

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

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Es importante que usted sepa que si aparece una erupción cutánea, pierde el conocimiento, tiene respiración sibilante (sonido chillón durante la respiración, que ocurre cuando el aire se desplaza a través de vías respiratorias estrechadas), descamación de la piel, ampollas o llagas en los labios o en la boca, palpitaciones u opresión en el pecho, usted puede ser alérgico a esta medicación. Suspenda el tratamiento y consulte a su médico en forma inmediata.

Suspenda el tratamiento y comuníquese con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas que figuran a continuación:


Gustavo H. Estumil
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Olga N. Groco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

- ✓ Sed, pérdida de peso, cansancio.
- ✓ Dolor articular o hinchazón dolorosa de las ingles, cuello y axilas.
- ✓ Aparición de sangre en orina
- ✓ Náuseas o vómitos (a veces con sangre).
- ✓ Malestar general.
- ✓ Fiebre alta.
- ✓ Aparición de forúnculos (infección de la piel donde nace el pelo).
- ✓ Hinchazón (edemas) en los tobillos.
- ✓ Debilidad y pérdida de consciencia.
- ✓ Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, alteraciones de la visión.
- ✓ Ictericia (coloración amarilla de la piel y de los ojos).
- ✓ Dolor en el tórax.
- ✓ Entrecimiento del pulso y presión sanguínea alta.

Puede ocurrir un ataque agudo de gota al inicio del tratamiento con **ALLOPURINOL RETARD GADOR**. Su médico aconsejará medicamentos para evitarlo. No es necesario interrumpir el tratamiento siempre que se utilice en forma concomitante un medicamento antiinflamatorio adecuado.

En cualquier momento del tratamiento pueden aparecer en la piel cuadros graves con el uso de allopurinol, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Estos pueden incluir síntomas iniciales como fiebre, dolor de cabeza, dolor corporal (síntomas gripales) y luego erupción con úlceras (pérdida de tejido en sacabocado) en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y conjuntivitis (inflamación y enrojecimiento de los ojos). Estos síntomas pueden progresar con la aparición de ampollas y descamación generalizada de la piel. En personas de origen chino (grupo Han) o tailandés, estas reacciones pueden ser más

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

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT

Página 99 de 164

Gador S.A.
Olga N. Grocco
Directora Técnica
Mat. N° 0057



frecuentes. Si presenta alguno de estos síntomas suspenda el allopurinol y consulte a su médico.

Si alguna vez padeció síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el uso **ALLOPURINOL RETARD GADOR**, no debe volver a utilizarlo en ningún momento.

Durante el tratamiento se aconseja realizar controles de la función del hígado y de los riñones.

Conducción y uso de maquinas

Debido a la posibilidad de generar mareos, somnolencia y afectar la coordinación, el allopurinol puede afectar su capacidad de conducir vehículos. No conduzca, no maneje herramientas o máquinas hasta que se encuentre seguro de que el medicamento no limita sus capacidades.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

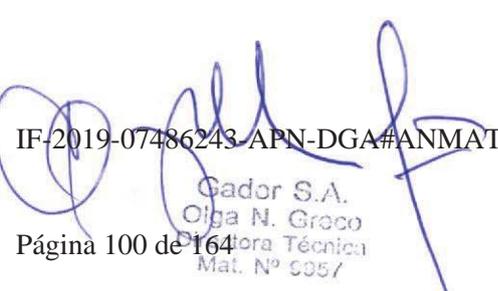
GADOR S.A.

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: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-07486243-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6057



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-07212313- GADOR - Inf. pacientes - Certificado N40442

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 14:04:26 -03'00'