



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6152**
BUENOS AIRES, **09 SEP 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012456-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ALLOPURINOL PHOENIX / ALLOPURINOL forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg; CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 300 mg, autorizado por el Certificado Nº 44.322.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 83 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

5
S



6 1 5 2

DISPOSICIÓN Nº
"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

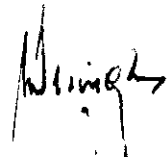
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 7 a 39, desglosando de fojas 7 a 17, para la Especialidad Medicinal denominada ALLOPURINOL PHOENIX / ALLOPURINOL forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg; CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 300 mg propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., anulando los anteriores.

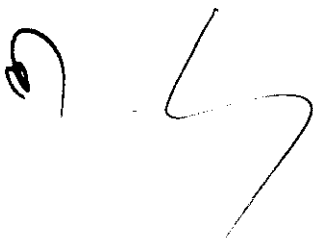
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.322 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

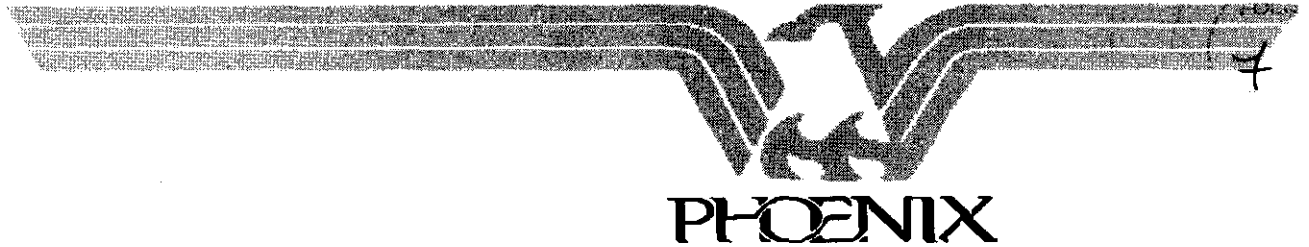
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-012456-11-5

DISPOSICIÓN Nº 6 1 5 2


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

ALLOPURINOL PHOENIX
ALLOPURINOL 100 mg
 Comprimidos
ALLOPURINOL PHOENIX 300
ALLOPURINOL
 Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina
 Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de ALLOPURINOL PHOENIX contiene: Allopurinol 100 mg.
 Excipientes: Lactosa monohidrato 79 mg, almidón de maíz 79 mg, povidona K30 20 mg, estearato de magnesio 5 mg, talco 10 mg, croscarmelosa sódica 7 mg.

Cada cápsula de liberación prolongada de ALLOPURINOL PHOENIX 300 contiene: Allopurinol 300 mg.

Excipientes: amonio metacrilato copolímero 20 mg, lactosa monohidrato 72 mg, dióxido de silicio coloidal 4 mg, talco 4 mg.

Acción terapéutica

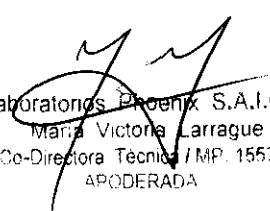
Hipouricemiente por inhibición de la síntesis de ácido úrico.
 Código ATC: M04AA01

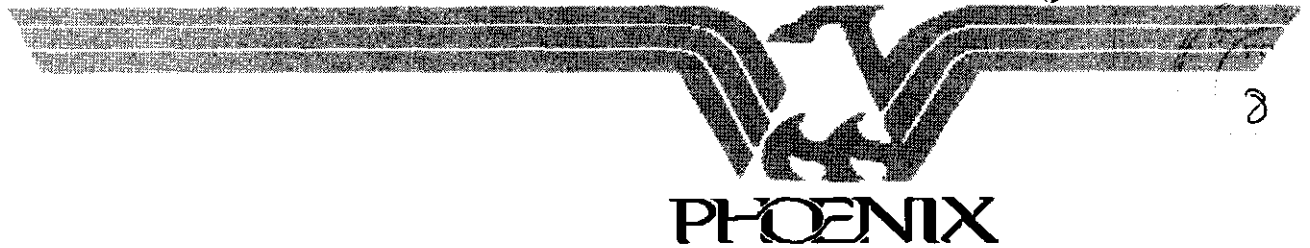
Indicaciones

Allopurinol está indicado para reducir la formación de urato/ácido úrico en condiciones en las cuales ya ocurrió depósito de urato/ácido úrico (por ejemplo: artritis gotosa, tofos en la piel, nefrolitiasis) o en un riesgo clínico predecible (por ejemplo: tratamiento de neoplasias malignas que potencialmente puede derivar en nefropatía aguda por ácido úrico). Las principales condiciones clínicas en las cuales puede haber depósito de ácido úrico son: gota idiopática; litiasis de ácido úrico; nefropatía aguda por ácido úrico; enfermedades neoplásicas y enfermedades mieloproliferativas con alta tasa de recambio celular, las cuales llevan a un aumento en los niveles de ácido úrico ya sea espontáneamente o luego del tratamiento citotóxico; ciertas alteraciones enzimáticas que llevan a una sobreproducción de ácido úrico, por ejemplo: hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan; glucosa-6-fosfatasa incluyendo enfermedades por depósito de glucógeno; fosforribosil pirofosfato sintetasa, fosforribosil pirofosfato amidotransferasa; adenina fosforribosiltransferasa. Allopurinol está indicado para el manejo de cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) relacionados con la actividad deficiente de la adenina fosforribosiltransferasa.

Allopurinol está indicado para el manejo de cálculos renales recurrentes mixtos de oxalato de calcio en presencia de hiperuricosuria, cuando medidas higiénico dietéticas han fallado.

9


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Allopurinol es un inhibidor de la xantina-oxidasa. El allopurinol y su principal metabolito, el oxipurinol, disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y orina al inhibir la xantina oxidasa, que es la enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina en xantina y de la xantina en ácido úrico.

Además de inhibir el catabolismo de la purina, en algunos pacientes hiperuricémicos se inhibe la biosíntesis ulterior de novo de la purina por retroinhibición de la hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa. Otros metabolitos de allopurinol incluyen allopurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

Farmacocinética

Absorción:

Allopurinol es activo cuando se lo administra vía oral y es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal superior. Estudios han detectado allopurinol en sangre luego de 30-60 minutos de administrada la dosis. La biodisponibilidad estimada varía entre 67% y 90%. El pico plasmático de allopurinol generalmente ocurre aproximadamente 1,5 horas luego de la administración oral, pero cae rápidamente y es apenas detectable luego de 6 horas. El pico plasmático de oxipurinol ocurre generalmente luego de 3-5 horas luego de la administración oral de allopurinol y se sostiene por más tiempo.

Distribución:


La unión con las proteínas plasmáticas del allopurinol es insignificante, por lo que no se cree que las variaciones en la unión proteica afecten significativamente la eliminación. El volumen aparente de distribución del allopurinol es aproximadamente 1,6 litros/kg, de donde se desprende que hay una absorción relativamente extensa en los tejidos. No se han determinado las concentraciones de allopurinol en los diferentes tejidos humanos, pero es probable que las mayores concentraciones tanto de allopurinol como de oxipurinol se encuentren en el hígado y la mucosa intestinal, que es donde hay una elevada actividad de la xantina oxidasa.

Metabolismo y excreción:

Aproximadamente un 20 % del allopurinol ingerido se elimina con las heces. La principal vía de eliminación del allopurinol es la conversión metabólica en oxipurinol mediada por la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa, en tanto que menos de un 10 % del fármaco se elimina intacto con la orina. El allopurinol tiene una vida media plasmática de entre 1 y 2 horas aproximadamente.

El oxipurinol es menos potente que el allopurinol como inhibidor de la xantina oxidasa, pero su vida media plasmática es mucho más prolongada. Se estima que, en seres humanos, su vida media oscila entre 13 y 30 horas. Por lo tanto, con una monodosis diaria de allopurinol, la inhibición efectiva de la xantina oxidasa dura más de 24 horas. Los pacientes con función renal normal acumulan oxipurinol gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas estacionarias. En general, 300 mg diarios de allopurinol les permiten alcanzar concentraciones plasmáticas de oxipurinol de entre 5 y 10 mg/litro.

El oxipurinol se elimina intacto con la orina, pero tiene una vida media de eliminación prolongada porque sufre reabsorción tubular. Según se ha informado, la vida media de eliminación varía de 13,6


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP 15571
 APODERADA



PHOENIX

horas a 29 horas. La amplitud del rango puede deberse a las variaciones en el diseño de los estudios y/o la eliminación de creatinina de los pacientes.

Características en grupos especiales de pacientes

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

El clearance de allopurinol y oxipurinol se reduce considerablemente en pacientes con deterioro de la función renal resultando en niveles plasmáticos más altos con el tratamiento crónico. Pacientes con insuficiencia renal, donde los valores de creatinina fueron 10 y 20 ml/min, mostraron concentraciones de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/litro luego de tratamiento prolongado con 300 mg de allopurinol por día. Esta es la concentración aproximada que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en pacientes con función renal normal. Se requiere una reducción en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética en pacientes ancianos

La cinética de allopurinol no es alterada por otra condición que no sea el deterioro de la función renal (véase Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal).

Posología y modo de administración

Dosis en adultos: ALLOPURINOL PHOENIX debe iniciarse a bajas dosis por ejemplo 100 mg/día para disminuir el riesgo de que aparezcan eventos adversos y debe aumentarse sólo si la respuesta del ácido úrico sérico no es satisfactoria. El siguiente esquema de dosis es el recomendado:

100 a 200 mg por día en condiciones leves;

300 a 600 mg por día en condiciones moderadas-severas;

700 a 900 mg por día en condiciones severas.

Si se requiere ajustar la dosis según mg/kg, debe usarse 2 a 10 mg/kg de peso/por día.

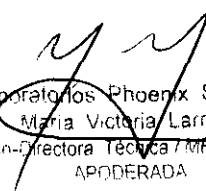
Dosis en niños: niños menores de 15 años: 10 a 20 mg/kg/día hasta un máximo de 400 mg por día. El uso de ALLOPURINOL PHOENIX en niños es raro, excepto en condiciones malignas (especialmente leucemia) y ciertos desórdenes enzimáticos tales como síndrome de Lesch-Nyhan.

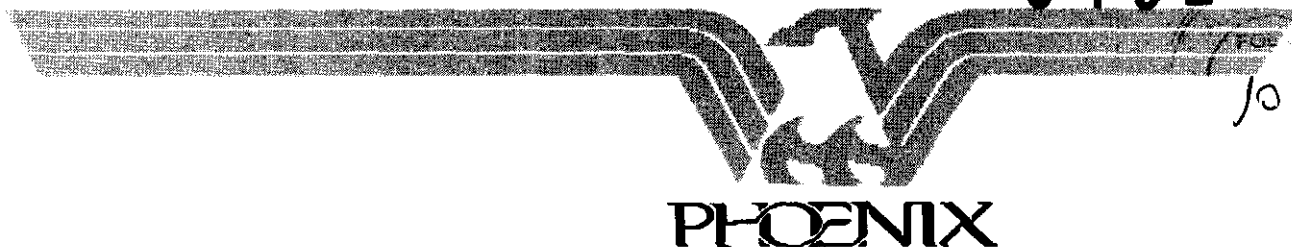
Dosis en ancianos: en ausencia de datos específicos, debe usarse la menor dosis que produzca una reducción satisfactoria del ácido úrico. Se debe prestar particular atención a las recomendaciones descritas en dosis en insuficiencia renal y advertencias y precauciones.

Dosis en insuficiencia renal: ya que ALLOPURINOL PHOENIX y sus metabolitos son eliminados por vía renal, la insuficiencia renal puede llevar a la retención de la droga y/o sus metabolitos con la consecuente prolongación de la vida media. En insuficiencia renal severa, puede recomendarse usar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg por intervalos mayores que un día.

Si está disponible el monitoreo de las concentraciones de oxipurinol, la dosis debe ser ajustada para mantener un nivel de oxipurinol debajo de 100 micromol/litro (15,2mg/litro).

ALLOPURINOL PHOENIX y sus metabolitos se remueven por diálisis. Si se requiere diálisis dos o tres veces a la semana, se debe considerar un esquema alternativo de dosis de 300-400 mg de ALLOPURINOL PHOENIX inmediatamente luego de cada diálisis y sin ninguna dosis en el intervalo interdiálisis.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15574
 APODERADA



Dosis en insuficiencia hepática: deben usarse dosis de ALLOPURINOL PHOENIX reducidas en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda realizar periódicamente análisis de función hepática durante el inicio del tratamiento.

Tratamiento de condiciones con alta tasa de recambio celular, por ejemplo neoplasias, síndrome de Lesch-Nyhan: se recomienda corregir la hiperuricemia y/o hiperuricosuria con ALLOPURINOL PHOENIX antes de iniciar el tratamiento citotóxico. Es importante garantizar una adecuada hidratación para mantener una diuresis óptima e intentar alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad del urato/ácido úrico en orina. La dosis de ALLOPURINOL PHOENIX debe ser la mínima del esquema recomendado.

Si la nefropatía por urato u otra patología han comprometido la función renal, deben seguirse las indicaciones dadas en "Dosis en insuficiencia renal".

Estos pasos pueden reducir el riesgo de que el depósito de xantinas y/o oxipurinol complique la situación clínica.

Véase también "Interacciones medicamentosas y Reacciones adversas".

Recomendación de monitoreo: la dosis debe ser ajustada por el monitoreo sérico de las concentraciones de urato y los niveles urinarios de urato/ácido úrico en intervalos apropiados.

Instrucciones de uso: ALLOPURINOL PHOENIX puede ser ingerido vía oral una vez al día luego de una comida. Es bien tolerado, especialmente luego de los alimentos. Si la dosis diaria es superior a 300 mg y la tolerancia gastrointestinal se manifiesta, un régimen de dosis divididas puede ser apropiado.

Contraindicaciones

Allopurinol no debe administrarse a individuos con conocida hipersensibilidad al allopurinol y/o a cualquiera de sus excipientes.

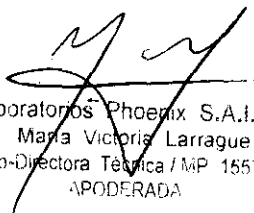
Advertencias y precauciones

Allopurinol debe ser discontinuado inmediatamente si aparece alguna erupción cutánea u otra evidencia de sensibilidad ya que esto podría resultar en reacciones de hipersensibilidad más serias (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Pacientes bajo tratamiento para la hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, por ejemplo diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden tener insuficiencia renal concomitante y allopurinol debe ser usado con precaución en este grupo.

La hiperuricemia asintomática per se no es generalmente considerada una indicación para el uso de allopurinol. Medidas higiénico dietéticas, como por ejemplo una correcta hidratación, con el manejo de la condición de base pueden corregir la condición.

Ataque agudo de gota: el tratamiento con allopurinol no debe iniciarse hasta que el ataque agudo de gota haya desaparecido por completo, ya que otros ataques pueden ser precipitados.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP 15571
 APODERADA



PHOENIX

En los inicios del tratamiento con allopurinol, como con otros agentes uricosúricos, se puede precipitar un ataque de gota agudo. Por lo tanto, se recomienda administrar profilaxis con un anti-inflamatorio adecuado o colchicina por al menos un mes. Debe consultarse la literatura para la dosis correcta y precauciones y advertencias.

Si se desarrolla un ataque agudo en pacientes recibiendo allopurinol, el tratamiento debe continuarse a la misma dosis mientras el ataque agudo es tratado con un agente anti-inflamatorio adecuado.

Depósito de xantinas: en condiciones donde la tasa de formación de ácido úrico esta marcadamente aumentada (por ejemplo: enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan) la concentración absoluta de xantinas en la orina podría, en raros casos, aumentar lo suficiente para permitir su depósito en el tracto urinario. El riesgo puede ser minimizado con adecuada hidratación para alcanzar la óptima dilución de la orina.

Impacto de cálculos renales de ácido úrico: el tratamiento adecuado con allopurinol puede llevar a la disolución de grandes piedras de ácido úrico en la pelvis renal, con una remota posibilidad de impactar en el uréter.

Intolerantes a la lactosa: los comprimidos de allopurinol contienen lactosa y por ende, no deben administrarse a pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, como por ejemplo: la deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

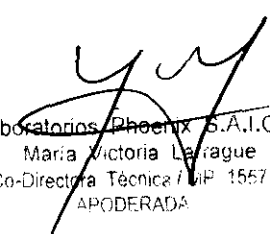
Interacciones medicamentosas

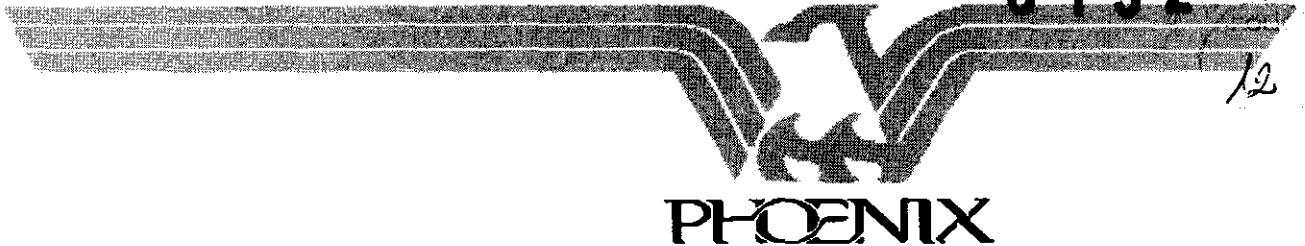
6-mercaptopurina y azatioprina: La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se ve inactivada por la acción de la xantina oxidasa. Las dosis de azatioprina y mercaptopurina deberán reducirse a la mitad, pues la inhibición de la xantina oxidasa prolonga su actividad.

Vidabarina (adenina arabinósido): la evidencia sugiere que la vida media plasmática de vidabarina está incrementada en presencia de allopurinol. Cuando ambos productos son usados concomitantemente se requiere una vigilancia extra para reconocer los posibles efectos tóxicos incrementados.

Salicilatos y agentes uricosúricos: El oxipurinol, el principal metabolito del allopurinol y, de por sí, un agente terapéuticamente activo, se excreta por vía renal de manera similar al urato. Por lo tanto, es posible que la administración de uricosúricos como probenecid o salicilato en dosis elevadas aceleren la excreción del oxipurinol. Esto disminuiría la actividad terapéutica del allopurinol, aunque la importancia de esta disminución debería evaluarse caso por caso.

Clorpropamida: si allopurinol es administrado concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es deficiente, puede haber riesgo de actividad hipoglucemiante prolongada porque allopurinol y clorpropamida pueden competir por la excreción en el túbulo renal.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larague
 Co-Directora Técnica / M.P. 1557
 APODERADA



Anticoagulantes orales: ha habido reportes raros de aumento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se co-administran con allopurinol, por lo tanto, todos los pacientes recibiendo anticoagulantes deben ser cuidadosamente monitoreados.

Fenitoína: El allopurinol puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, aunque no se ha determinado la importancia clínica de este hallazgo.

Teofilina: se ha reportado inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción puede ser explicado en que la xantina oxidasa esta involucrada en la biotransformación de la teofilina en el humano. Los niveles de teofilina deben ser monitoreados en pacientes que inician tratamiento con allopurinol o aumentan la dosis.

Penicilinas del grupo A de tipo ampicilina/amoxicilina: se ha informado que los pacientes que recibieron ampicilina o amoxicilina junto con allopurinol presentaron erupción cutánea con mayor frecuencia que quienes no recibieron ambos fármacos simultáneamente. No se ha establecido la causa de esta asociación. De todas maneras, se recomienda, siempre que sea posible, buscar una alternativa a la ampicilina o la amoxicilina en pacientes que reciben allopurinol.

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbacin, mecloretamina: Se ha informado que, en presencia de allopurinol, la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos produjeron mayor supresión de la médula ósea en pacientes con enfermedad neoplásica (diferentes a la leucemia). Sin embargo, en un estudio bien controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbacin y/o mecloretamina (clorhidrato de mustina), el allopurinol no pareció aumentar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

Ciclosporina: De algunos informes se desprendería que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina aumentarían durante la terapia concomitante con allopurinol. Si se van a coadministrar ambos fármacos, se debe considerar la posibilidad de una mayor toxicidad por ciclosporina.

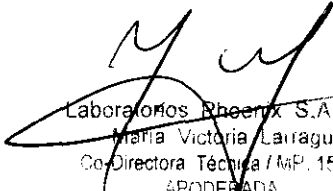
Didanosina: Tanto en voluntarios sanos como en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con didanosina, la C_{max} y el ABC (Área bajo la curva) de esta droga se elevaron aproximadamente hasta el doble cuando se coadministró allopurinol (300 mg/día) sin que se observaran cambios en la vida media terminal. En general, se desaconseja la coadministración de estos dos fármacos. Si resulta inevitable, quizás haya que reducir la dosis de didanosina y habrá que controlar atentamente a los pacientes.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Estudios citogenéticos mostraron que allopurinol no induce aberraciones cromosómicas en células sanguíneas humanas *in vitro* a concentraciones de hasta 100 $\mu\text{g/ml}$ e *in vivo* a dosis de hasta 600 mg/día por un periodo medio de 40 meses.

Allopurinol no produce compuestos nitrosos *in vitro* ni afecta la transformación linfocítica *in vitro*.

Evidencia de investigaciones bioquímicas y citológicas sugieren fuertemente que el allopurinol no tiene efecto sobre el ADN en ningún estadio del ciclo celular y no es mutagénico.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / M.P. 1557
 APODERADA



PHOENIX

No existe evidencia de carcinogenicidad en ratones ni ratas tratadas con allopurinol durante más de 2 años.

Efectos teratogénicos

Un estudio en ratones que recibieron dosis intraperitoneales de 500 a 100 mg/kg en los días 10 y 13 de gestación resultó en anomalías fetales; sin embargo, en un estudio similar en ratas con dosis de 120 mg/kg en el día 12 de gestación no se observaron anomalías. Estudios más extensos con altas dosis de allopurinol en ratones con dosis hasta 100 mg/kg/día, ratas con dosis hasta 200 mg/kg/día y conejos con dosis hasta 150 mg/kg/día durante los días 8 y 16 de gestación no produjo efectos teratogénicos.

Estudios *in vitro* utilizando glándulas salivares de ratón en cultivo para detectar embriotoxicidad indicó que no es de esperar que allopurinol cause embriotoxicidad sin causar también toxicidad materna.

Embarazo

No existe evidencia adecuada sobre la seguridad de allopurinol en mujeres embarazadas, aunque se lo ha usado desde hace muchos años sin que aparentemente haya habido consecuencias indeseadas.

Allopurinol sólo se debe usar en el embarazo cuando no haya ninguna alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí acarree riesgos para la madre o el feto.

Lactancia

Los informes indican que el allopurinol y el oxipurinol se excretan a través de la leche materna humana. Se ha comprobado la presencia de concentraciones de 1,4 mg/litro y 53,7 mg/litro de allopurinol y oxipurinol respectivamente en la leche materna de mujeres que tomaban 300 mg/día de allopurinol. Sin embargo, no existe información sobre los efectos del allopurinol o sus metabolitos en el lactante.

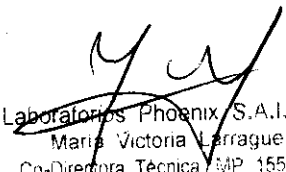
Uso en ancianos

Dosis en ancianos: en ausencia de datos específicos, debe usarse la menor dosis que produzca una reducción satisfactoria del ácido úrico. Se debe prestar particular atención a las recomendaciones descriptas en dosis en insuficiencia renal y advertencias y precauciones.

La cinética de allopurinol no es alterada por otra condición que no sea el deterioro de la función renal (véase Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal).

Uso en insuficiencia hepática y renal

El clearance de Allopurinol y oxipurinol se reduce considerablemente en pacientes con deterioro de la función renal resultando en niveles plasmáticos más altos con el tratamiento crónico. Pacientes con insuficiencia renal, donde los valores de creatinina fueron 10 y 20 ml/min, mostraron concentraciones de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/litro luego de tratamiento prolongado con 300 mg de allopurinol por día. Esta es la concentración aproximada que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en pacientes con función renal normal. Se requiere una reducción en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MAP 1557
APODERADA



PHOENIX

Dosis en insuficiencia hepática: deben usarse dosis de allopurinol reducidas en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda realizar periódicamente análisis de función hepática durante el inicio del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Ya que en pacientes bajo tratamiento con allopurinol se han reportado reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo, ataxia, debe tenerse precaución antes de manejar, operar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que se esté razonablemente seguro que allopurinol no afecta el rendimiento en dichas tareas.

Reacciones adversas

No existe ninguna documentación clínica actualizada que sirva para determinar la frecuencia de eventos adversos con este producto. Los eventos adversos tendrán una incidencia variable según la dosis y los agentes terapéuticos concomitantes.

Las reacciones adversas que se detallan más abajo se agruparon estimativamente en categorías de frecuencia. En la mayoría de los casos, no hay datos adecuados para calcular la incidencia efectiva. Las reacciones adversas identificadas en la vigilancia post-comercialización se consideraron infrecuentes o muy infrecuentes. Para clasificar las reacciones adversas según su frecuencia, se usó la siguiente convención:

Muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuentes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)

Infrecuentes $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)

Muy infrecuentes $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Las reacciones adversas asociadas con allopurinol son infrecuentes en la población de pacientes tratados y la mayoría de las veces son de poca importancia. Su incidencia aumenta en presencia de nefropatías y/o hepatopatías.

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Forunculosis.

Trastornos hematológicos y linfáticos

Muy infrecuentes: Agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia.

Se han consignado casos muy infrecuentes de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, sobre todo en individuos con nefropatías y/o hepatopatías, lo que confirma la necesidad de prestar atención especial a este grupo de pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy infrecuentes: Linfadenopatía angioinmunoblástica.

Se han presentado casos infrecuentes de reacciones de hipersensibilidad grave; entre ellas, algunas reacciones cutáneas exfoliativas, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o reacciones eosinofílicas como síndrome de Stevens Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica (ver *Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos*). Las vasculitis y las respuestas histológicas asociadas al medicamento se pueden manifestar de diversas maneras, entre ellas, hepatitis, nefropatías y, en casos muy infrecuentes,

Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.

Maria Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / M.P. 1557

APODERADA



PHOENIX

ataques. Se han consignado casos muy infrecuentes de ataque anafiláctico agudo. Si se llegara a producir un ataque anafiláctico en cualquier momento del tratamiento, la terapia con allopurinol se debe discontinuar *de inmediato y definitivamente*.

Para las reacciones de hipersensibilidad cutánea se pueden indicar corticosteroides. En general, cuando se manifestó algún tipo de hipersensibilidad generalizada, existía un problema renal o hepático subyacente, sobre todo en los casos fatales.

Se han descrito casos muy infrecuentes de linfadenopatía angioinmunoblástica tras la extirpación de una linfadenopatía generalizada. Al parecer, resulta reversible con la discontinuación de allopurinol.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy infrecuentes: Diabetes mellitus, hiperlipidemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy infrecuentes: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy infrecuentes: Coma, parálisis, ataxia, neuropatías, parestesias, somnolencia, cefalea, disgeusia.

Trastornos oftalmológicos

Muy infrecuentes: Cataratas, trastornos de la vista, degeneración macular.

Trastornos del oído y el laberinto

Muy infrecuentes: Vértigo.

Cardiopatías

Muy infrecuentes: Angina, bradicardia.

Vasculopatías

Muy infrecuentes: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Vómitos, náuseas.

Muy infrecuentes: Hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, alteración del ritmo intestinal.

En estudios clínicos más antiguos, se documentó la presencia de náuseas y vómitos. De acuerdo con informes posteriores, esta reacción no es un problema serio y se puede evitar tomando el allopurinol después de las comidas.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Elevaciones asintomáticas en valores hepáticos.

Infrecuentes: Hepatitis (inclusive necrosis hepática y hepatitis granulomatosa).

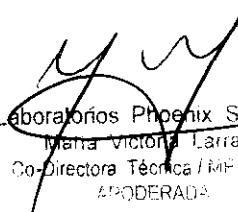
Se han consignado casos de disfunción hepática sin evidencia expresa de hipersensibilidad más generalizada.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Frecuentes: Erupción.

Infrecuentes: Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Muy infrecuentes: Angioedema, erupción fija producida por fármacos, alopecia, decoloración capilar. Las reacciones cutáneas son las más frecuentes y pueden manifestarse en cualquier etapa del tratamiento. Pueden presentarse reacciones pruriginosas, maculopapulares, a veces con descamación, a veces purpúricas y rara vez exfoliativas, como el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Ivana Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MF 1567
 APROBADA



Si se presenta alguna de estas reacciones, el tratamiento con Allopurinol se debe discontinuar de inmediato. Si se considera adecuado, una vez superadas las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento con allopurinol, primero utilizando dosis bajas (por ejemplo, 50 mg/día) y luego aumentando la dosis gradualmente. Si la erupción reaparece, se debe concluir el tratamiento con allopurinol definitivamente, pues puede que surjan reacciones de hipersensibilidad más graves.

En estudios farmacogenéticos retrospectivos de control de caso realizados sobre pacientes con orígenes Chino Han, Japonés y Europeo, se identificó el alelo HLA-B*5801 como uno de los factores de riesgo genético implicados en el síndrome de Stevens Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica asociados al allopurinol. Se calcula que poseen el alelo HLA-B*5801 hasta un 20 o un 30 % de las poblaciones China Han, Africana e India y solo un 1 o un 2 % de los pacientes Europeos del norte, Estadounidenses de origen Europeo y Japonés. Sin embargo, no se ha establecido el valor del genotipo como criterio para la toma de decisiones en relación con el allopurinol.

La base para la toma de decisiones sigue siendo el diagnóstico clínico de síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. Si se llegaran a producir estas reacciones en cualquier momento del tratamiento, la terapia con allopurinol se debe discontinuar de inmediato y definitivamente.

Se ha documentado la presencia de angioedema con o sin signos y síntomas de hipersensibilidad más generalizada.

Trastornos renales y urinarios

Muy infrecuentes: Hematuria, uremia.

Sistema reproductivo y trastornos mamarios

Muy infrecuentes: Infertilidad masculina, impotencia, ginecomastia.

Trastornos generales y eventos propios del sitio de administración

Muy infrecuentes: Edema, malestar general, astenia, fiebre.

Se ha documentado la presencia de fiebre con o sin signos y síntomas de hipersensibilidad más generalizada a allopurinol.

Sobredosificación

Se han reportado ingestiones de 22,5g de allopurinol sin que ocurran eventos adversos. Con dosis 20 g los signos y síntomas que se reportaron fueron: náuseas, vómitos, diarreas y mareos. Luego de medidas de soporte la recuperación fue total. La absorción masiva de allopurinol puede llevar a una considerable inhibición de la actividad de la xantina oxidasa, que no debería tener eventos adversos a menos que esto afecte la medicación concomitante, especialmente con 6-mercaptopurina y/o azatioprina. Se requiere adecuada hidratación para mantener una diuresis óptima para facilitar la excreción del allopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesaria, la hemodiálisis puede ser usada.

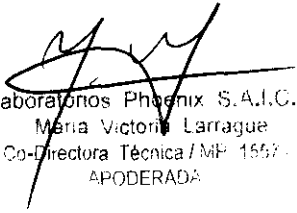
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

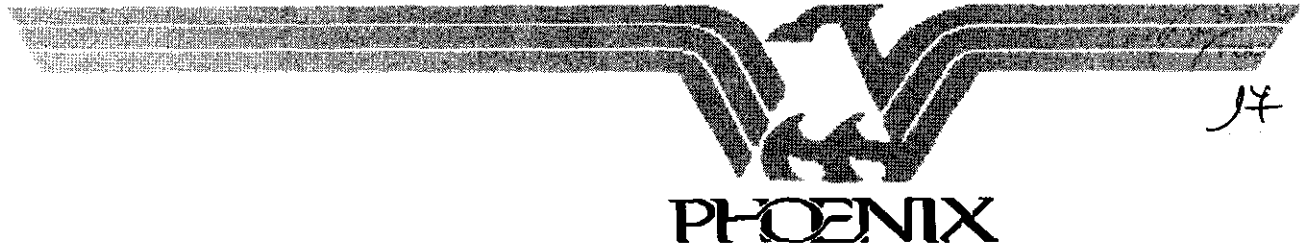
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MF 1557
 APODERADA



Conservación

Conservar en el envase original, en lugar fresco y seco, entre 4°C y 30°C. No transportar unidades sueltas fuera de su envase original.

Presentación

ALLOPURINOL PHOENIX se presenta en envases con 20, 40, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

ALLOPURINOL PHOENIX 300 se presenta en envases con 20, 40, 100, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

ALLOPURINOL PHOENIX Comprimidos: Certificado N° 38.886

ALLOPURINOL PHOENIX300 Cápsulas de liberación prolongada: Certificado N° 44.322

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de la última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA