

ALLOPURINOL 300 mg
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Cada comprimido de **ALFADIMAN®** 300 mg contiene:
Allopurinol, 300,00 mg; Excipientes c.s.

Hipouricemiente. Inhibidor de la producción de ácido úrico (ATC M04AA).

Como consecuencia de la inhibición de la oxidación de la hipoxantina y la xantina por el allopurinol y el oxipurinol, la concentración de aquéllas se incrementa (0,3-0,4 mg/dl) y aumenta su reutilización para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos, sin que esto altere el mecanismo de biosíntesis normal de las purinas.

- 1) Manejo de pacientes con hiperuricemia primaria o secundaria sintomática (artritis gotosa, tofos y/o nefropatía).
- 2) Enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta tasa de recambio celular donde se produce un aumento, ya sea espontáneo o inducido por tratamiento citotóxico, de los niveles de urato.

Durante el ajuste de la dosificación del **ALFADIMAN®** en pacientes tratados con colchicina u otros agentes antiinflamatorios, es prudente continuar la terapia antes mencionada hasta que el ácido úrico sérico se haya normalizado y no haya habido ataques agudos de gota por varios meses.

En caso de insuficiencia renal, la posología se deberá adecuar a la prolongación de la vida media del allopurinol y el oxipurinol. En pacientes con insuficiencia renal severa, dosis de allopurinol de 100 mg/día, o bien 300 mg dos veces por semana son suficientes para tratar la hiperuricemia. (Ver Tabla Clearance).

Diálisis: el allopurinol y sus metabolitos son eliminados por la diálisis. Si la misma se realiza dos o tres veces por semana se deberán administrar entre 300 y 400 mg de allopurinol inmediatamente después de dicho procedimiento, no aplicando ningún tratamiento durante el intervalo inter-diálisis.

Enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta tasa de recambio celular donde se produce un aumento, ya sea espontáneo o inducido por tratamiento citotóxico, de los niveles de urato.

Adultos: es aconsejable un tratamiento de 600 a 800 mg diarios durante dos o tres días acompañado de una abundante ingesta de líquidos. A niños de 6 a 10 años de edad, con hiperuricemia secundaria asociada a enfermedades malignas se les debería administrar 300 mg de **ALFADIMAN®** diariamente mientras que a aquellos menores de 6 años generalmente se les debería

Experiencias clínicas sugieren que los pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio podrían inclusive beneficiarse de los cambios dietarios tales como la reducción de proteína animal, sodio, azúcares refinadas, alimentos ricos en oxalato, e ingesta excesiva de calcio así como también del incremento de líquidos y fibra dietaria.

Hipersensibilidad al allopurinol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

SE DEBERA DISCONTINUAR EL TRATAMIENTO CON **ALFADIMAN®** ANTE LA PRIMERA APARICION DE RASH CUTANEO U OTROS SIGNOS QUE PUEDAN INDICAR UNA REACCION ALERGICA. En algunas instancias, el rash cutáneo puede ser seguido por reacciones de hipersensibilidad más severas tales como síndromes de exfoliación, urticaria y lesiones purpúricas como así también el síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme exudativo), y/o vasculitis generalizada, hepatotoxicidad irreversible y, en raras ocasiones, muerte.

Los pacientes a quienes se les esté administrando mercaptopurina o azatioprina, concomitantemente con **ALFADIMAN®** a una dosis de 300-600 mg por día, requerirán una reducción de la dosis de mercaptopurina o azatioprina de aproximadamente un tercio a un cuarto. Subsecuentemente, el ajuste de la dosificación de mercaptopurina o azatioprina se deberá hacer de acuerdo a la

respuesta terapéutica y a la aparición de los efectos tóxicos. En pacientes a quienes se les administraba allopurinol se han observado casos de hepatotoxicidad clínica reversible, y elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de fosfatasa alcalina o transaminasas. En caso de anorexia, pérdida de peso o prurito, se deberá hacer una evaluación de la función hepática como parte del diagnóstico de rutina. En pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, se recomiendan pruebas periódicas de funcionamiento hepático durante los primeros pasos de la terapia. Podría producirse la degradación parcial o total de un cálculo de gran tamaño localizado en la pelvis renal, convalidando al impacto de los fragmentos del cálculo en el uréter ocasionando, por ende, una obstrucción uretral.

Debido a la aparición ocasional de somnolencia, los pacientes deberán ser advertidos de la necesidad de tomar precauciones cuando realicen actividades en las cuales se requiere estado de alerta.

La aparición de reacciones de hipersensibilidad al Allopurinol pueden estar aumentadas en pacientes con una función renal disminuida que reciban tiazidas y allopurinol concomitantemente. Por este motivo, tales combinaciones deberán ser administradas con precaución.

Generales: Se han comunicado casos de aumento de ataques agudos de gota durante las primeras etapas de la administración de Allopurinol, incluso cuando se hubieran logrado los niveles séricos de ácido úrico normales o subnormales. Por lo tanto, se aconseja inicialmente un agente antinflamatorio apropiado o colchicina por lo menos durante un mes. De todas formas, en caso de desarrollarse una crisis aguda de gota en un paciente con hiperuricemia, se deberá iniciar el tratamiento con colchicina al más bajo nivel posible. El tratamiento a más dosis, La modificación de los ataques desde los depósitos tisulares causa fluctuaciones en los niveles de ácido úrico sérico y puede ser una posible explicación para este tipo de episodios. Incluso con la terapia adecuada de administración de **ALFADIMAN®** pueden requerirse varios meses para reducir el depósito de ácido úrico lo suficiente como para lograr el control de los ataques agudos. El tratamiento debe iniciarse una vez que la crisis aguda gotosa se haya resuelto. Es deseable mantener una ingesta de líquidos suficiente para asegurar una diuresis diaria de al menos dos litros y para mantener una orina ácida o en preferencia, ligeramente alcalina para evitar la formación de cálculos. Se debe recomendar al paciente que se precipitado renal, los uratos en pacientes que reciban ácidos uricosos concomitantemente. Algunos pacientes con enfermedades renales pre-existentes o depuración pobre de uratos han mostrado un aumento en el BUN durante la administración de allopurinol. Aunque el mecanismo responsable de esto no ha sido establecido, los pacientes con insuficiencia renal deberán ser observados cuidadosamente durante las primeras etapas de administración de **ALFADIMAN®** y si aparece o persiste un incremento de las anomalías renales, se debe disminuir la dosis o suspender la administración. Se ha observado insuficiencia renal, en algunos casos, durante la administración de allopurinol en pacientes con hiperuricemia secundaria a enfermedades neoplásicas. Se ha observado un incremento en la disfunción renal al inicio del tratamiento con allopurinol en pacientes con condiciones concurrentes tales como mieloma múltiple o enfermedad cardíaca congestiva.

La insuficiencia renal está también frecuentemente asociada con la nefropatía gotosa y raramente con reacciones de hipersensibilidad asociadas al allopurinol. Han sido observados también casos de albuminuria en pacientes que desarrollaron gota clínica seguida de glomerulonefritis crónica y pielonefritis crónica.

Los pacientes con deterioro de la función renal requieren dosis menores de **ALFADIMAN®** que los pacientes con función renal normal. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis menores a las sugeridas y observarlos cuidadosamente durante las primeras etapas de administración de **ALFADIMAN®**. En pacientes con deterioro severo de la función renal o con disminución del clearance de uratos, la vida media del oxipurinol en el plasma está muy prolongada. En consecuencia, una dosis diaria de 100 mg o 300 mg dos veces por semana, o quizás menos, puede ser suficiente para mantener una adecuada inhibición de la xantina-oxidasa para reducir los niveles séricos de uratos.

Han sido informados casos de depresión de la médula ósea en pacientes que recibían allopurinol, la mayoría de ellos

concomitantemente con otras drogas potencialmente mielodepresoras. Esto puede ocurrir en forma precoz (seis semanas) o tan tardíamente como a los seis años de haber iniciado el tratamiento con allopurinol. Raramente un paciente puede desarrollar grados de depresión de médula ósea que afecten a una o más de las líneas celulares durante la administración de allopurinol únicamente.

Interacciones con otras drogas: La administración concomitante de 300-600 mg por día de **ALFADIMAN®** en pacientes que reciban mercaptopurina o azatioprina, requerirán una reducción de la dosis en aproximadamente un tercio a un cuarto de la dosis usual de mercaptopurina o azatioprina. Subsecuentemente se deberán ajustar esas dosis basándose en la respuesta y la aparición de efectos tóxicos. Han sido observados casos en donde el allopurinol prolonga la vida media del anticoagulante dicumarol. Las bases clínicas de la interacción con la droga no han sido establecidas pero deberán tenerse en cuenta cuando se administre **ALFADIMAN®** a pacientes que ya estén bajo tratamiento con anticoagulantes orales de tipo dicumarol. Dado que la excreción de oxipurinol es similar a la de los uratos, los agentes uricosúricos que aumenten la excreción de uratos, pueden aumentar la excreción de oxipurinol y de este modo disminuir el grado de inhibición de la xantina oxidasa. La administración concomitante de agentes uricosúricos y allopurinol ha sido asociada con la disminución en la excreción de oxipurinas (hipoxantina y xantina) y un aumento en la excreción de ácido úrico comparada con la observada con **ALFADIMAN®** solamente. Aunque la evidencia clínica a la fecha no ha demostrado precipitación renal de oxipurinas en pacientes tratados solamente con allopurinol o en combinación con agentes uricosúricos, deberá tenerse en cuenta esa posibilidad. Los casos donde el uso concomitante de allopurinol y diuréticos tiazídicos contribuyeron al aumento de la toxicidad del allopurinol han sido revisados para establecer la relación causa efecto y el mecanismo de este aumento de toxicidad. Se observó que la mayoría de los pacientes recibían los diuréticos tiazídicos para el tratamiento de la hipertensión y que en la mayoría de los casos no se realizaron los análisis para determinar la disminución de la funcionalidad renal secundaria a una nefropatía hipertensiva. En aquellos pacientes cuya deficiencia renal fue documentada, la recomendación de administrar dosis menores de allopurinol, sin embargo, no fue seguida. Aunque no se han establecido mecanismos de precaución y una relación de causa y efecto, la evidencia sugiere que la función renal deberá controlarse en pacientes que reciban concomitantemente diuréticos tiazídicos y allopurinol, incluso en ausencia de insuficiencia renal; y los niveles de dosificación deberán ser ajustados en aquellos pacientes en los cuales se detecte que la terapia combinada disminuye la función renal. Los diuréticos tiazídicos, la pirazinamida y el alcohol aumentan la concentración plasmática de ácido úrico, por lo que se necesitará adaptar la posología del allopurinol. El uso simultáneo con vidarabina incrementa el riesgo de neurotoxicidad. La administración simultánea de allopurinol y teofilina puede aumentar los efectos de esta última.

En pacientes bajo tratamiento con ciclosporina, la administración de allopurinol puede elevar la concentración plasmática del inmunosupresor a niveles tóxicos. El allopurinol puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, pero la importancia clínica de este hecho aún no está bien establecida.

En pacientes que recibían ampicilina o amoxicilina

concomitantemente con allopurinol, se ha observado un aumento en la frecuencia de rash cutáneo, en comparación con pacientes que no recibían ambas drogas. Se ha comunicado un aumento en la inhibición de la médula ósea por ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos en pacientes con enfermedades neoplásicas excepto leucemia, cuando se co-administran con allopurinol. Sin embargo, en un estudio bien controlado con terapia combinada en pacientes con linfoma la asociación de allopurinol con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbina y/o medroretamina no se ha observado incremento en la toxicidad sobre la médula ósea. Se observó trombocitopenia en algunos pacientes que recibieron simultáneamente allopurinol junto con cotrimoxazol. La vida media plasmática de la clorpropamida puede ser prolongada por el allopurinol, ya que éste y la clorpropamida compiten en la excreción en el túbulo renal. El riesgo de hipoglucemia secundaria puede estar aumentado si el allopurinol y la clorpropamida son administrados concomitantemente en presencia de insuficiencia renal.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES: Deberán mantener el tratamiento para los ataques de gota, ya que el beneficio óptimo de **ALFADIMAN®** puede demorar entre dos y seis semanas en ser observado. Se debe aumentar la ingesta de líquidos durante la terapia para prevenir cálculos renales. Ante el primer rash cutáneo (erupción o sarpullido), dolor al orinar, sangre en orina, irritación de ojos, o hinchazón de los labios o boca, deberán discontinuar la administración de **ALFADIMAN®** y consultar a su médico inmediatamente. En caso de olvido de una toma, y si la toma siguiente esta próxima, saltee la dosis olvidada, no hay necesidad de duplicar la dosis. Puede haber ciertos riesgos asociados con el uso concomitante de **ALFADIMAN®** y de anticoagulantes orales, sulfonpirazona, mercaptopurina, azatioprina, ampicilina, amoxicilina y diuréticos tiazídicos; se recomienda seguir las instrucciones de su médico. Debido a la presencia ocasional de somnolencia, deberán tomar precauciones al iniciar actividades que requieran el estado de alerta. Es posible tomar **ALFADIMAN®** después de las comidas para minimizar la irritación gástrica.

ANÁLISIS DE LABORATORIO: La correcta posología para mantener los niveles séricos de ácido úrico dentro de un rango normal se determina usando los niveles séricos de ácido úrico como referencia. En pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, se recomiendan evaluaciones periódicas durante la primera etapa de la terapia (ver ADVERTENCIAS). Tanto el allopurinol como su principal metabolito activo, el Oxipurinol son eliminados por vía renal; en consecuencia los cambios en la función renal tienen un importante efecto sobre la posología. En pacientes con daño de la función renal o quienes tengan otras enfermedades concurrentes que puedan afectar la función renal tales como hipertensión o diabetes mellitus, deberán efectuarse controles de los parámetros de la función renal, particularmente BUN y niveles séricos de creatinina o clearance de creatinina, y ajustar la posología de **ALFADIMAN®**. En los pacientes que reciben anticoagulantes orales concomitantemente con **ALFADIMAN®** deberá ser controlado periódicamente el tiempo de protrombina,

EMBARAZO
Efectos Teratogénicos: Embarazo: Categoría C. Los estudios reproductivos han sido desarrollados en ratas y conejos en dosis hasta veinte veces superiores la dosis humana usual (5mg/kg/día), y se concluyó que el allopurinol no afecta la fertilidad ni produce daños al feto. En un estudio publicado sobre ratas embarazadas a quienes les administraron 50 +100 mg/kg de Allopurinol intraperitonealmente a los 10 o 13 días de gestación, se observó un aumento en el número de fetos muertos en aquellas ratas que recibieron 100 mg/kg de allopurinol pero no en aquellas a quienes se les administró 50 mg/kg. Ha habido un aumento en el número de malformaciones externas en fetos a ambas dosis de allopurinol sobre el día 10 de gestación y un aumento en el número de malformaciones esqueléticas en los fetos a ambas dosis sobre el día 13 de gestación. No puede determinarse si esto representa un efecto fetal o un efecto secundario de toxicidad materna. Sin embargo no hay estudios adecuados o controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios realizados en animales no siempre predicen las respuestas en humanos, esta droga debe ser utilizada únicamente en el embarazo si fuera claramente necesario. Las experiencias con el uso de allopurinol durante el embarazo han sido limitadas dado que las mujeres en edad fértil rara vez requieren un tratamiento con allopurinol. Hay dos informes no publicados y uno publicado sobre mujeres que han dado a luz hijos normales después del tratamiento con allopurinol durante el embarazo.

LACTANCIA: En mujeres que recibían allopurinol, el allopurinol y el oxipurinol han sido encontrados en la leche materna. Dado que el efecto del allopurinol sobre el lactante es desconocido, se deberá tener precaución al administrarle **ALFADIMAN®** a una mujer en periodo de amamantamiento.

USO EN PEDIATRÍA: El allopurinol raramente está indicado para el uso en niños con excepción de aquellos que padecen hiperuricemia secundaria a procesos malignos o a ciertos errores congénitos en el metabolismo de las purinas (Ver Indicaciones, Posología y Administración).

REACCIONES ADVERsas: La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática. **Reacciones cutáneas:** Son las más comunes y pueden parecer 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 en forma gradual. Si se produce rash se deberá suspender definitivamente. **Hipersensibilidad generalizada:** 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 al allopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente epilepsia. Si se producen estas reacciones, la administración de **ALFADIMAN®** debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en esas situaciones. **Alteraciones gastrointestinales:** Se registraron náuseas y vómitos. Se pueden evitar tomando **ALFADIMAN®** después de las comidas. **Sangre y sistema linfático:** Existen informes ocasionales de

trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con función renal alterada. **Sistema nervioso central:** ocasionalmente se ha observado neuropatía periférica, parestias, cefaleas y somnolencia.

SOBREDOSIFICACIÓN: No se han informado casos de sobredosis masiva o envenenamiento agudo con **ALFADIMAN®**. En el manejo de la sobredosificación no hay un antídoto específico para **ALFADIMAN®**. No se han informado experiencias clínicas del manejo de un paciente que ha tomado cantidades masivas de allopurinol. Tanto el allopurinol y oxipurinol son dializables, sin embargo, se desconoce la eficiencia de la hemodialisis o diálisis peritoneal en el manejo de una sobredosis de **ALFADIMAN®**. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-8666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4659-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650
Hospital Posadas: (011) 4656-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN:
Conservar entre 15° y 30 °C.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS	
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42,155	
	Dr. LAZAR y Cia. S.A.Q. e I. Vélez Sarsfield 5853/5855, B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.
	Fecha de última revisión: 4/11/2004