

**CONCEDE A MINTLAB CO. S.A., EL REGISTRO
SANITARIO F-15.166/05, RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO ALOPURINOL
COMPRIMIDOS 300 mg.**

YPA/TTA/GCHC/spp
B11/Ref.: 23216/05

14.10.2005*008791

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario, de acuerdo a lo señalado en el artículo 42° del D.S. 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **ALOPURINOL COMPRIMIDOS 300 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el acuerdo de la Vigésimo Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 11 de Agosto de 2005; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos bajo el N° **F-15.166/05**, el producto farmacéutico **ALOPURINOL COMPRIMIDOS 300 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1940, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Alopurinol	300,00 mg
Polividona (P.V.P. K-30)	14,10 mg
Almidón glicolato de sodio	28,20 mg
Laurilsulfato de sodio	2,40 mg
Estearato de magnesio	4,70 mg
Celulosa microcristalina (PH-102)	70,50 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	470,00 mg

c) Período de eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentación:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso, que contiene 10, 15, 20, 25, 30, 40 ó 50 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20, 25 ó 30 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Envase clínico: Caja de cartón con etiqueta impresa, que contiene 50, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 500 ó 1000 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia. Reducción de las manifestaciones clínicas producidas por deposición de ácido úrico/uratos. Profilaxis de litiasis renal por oxalato/fosfato de calcio en pacientes con hiperuricemia y/o hiperuricosuria."

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

6.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

7.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Procesos
- Sección Registro
- Archivo



Transcrito Fielmente
Ministro Fe.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ALOPURINOL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro

PRESENTACION.

Estuche de cartulina impreso que contiene comprimidos de Alopurinol de 300 mg en blister de PVC y aluminio impreso.

Composición y Presentación:

Cada comprimido contiene:

Alopurinol 300 mg

Excipientes: Polividona, Almidón Glicolato de Sodio, Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
Nº Ref.: 23216/05
SECCIÓN REGISTRO

29 SEP 2005

CATEGORIA.

Inhibidor de la xantina oxidasa.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro Nº F-15166/05

INDICACIONES.

~~Alopurinol está indicado en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia primaria y secundaria, gota y cálculos calcio oxalatos recurrente.~~

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia. Reducción de las manifestaciones clínicas producidas por deposición de ácido úrico/uratos. Profilaxis de litiasis renal por oxalato/fosfato de calcio en pacientes con hiperuricemia y/o hiperuricosuria.

POSOLOGIA.

Alopurinol se administra por vía oral, preferentemente después de las comidas.

Debido a que Alopurinol no tiene actividad analgésica-antiinflamatoria no es recomendable su uso en el manejo del ataque agudo de gota.

Para reducir los ataques de gota aguda se recomienda partir con una dosis de 100 mg diarios, la cual puede ser incrementada a intervalos semanales hasta que la concentración de uratos séricos sea $\leq$ a 6mg/dL.

En el manejo de la gota suave la dosis en adultos es de 200 – 300 mg al día y en la gota moderadamente severa es de 400 – 600 mg al día. Una vez que las concentraciones séricas de uratos han sido controlados, es posible reducir la dosis a 100 – 300 mg al día.

La terapia con Alopurinol debe continuar indefinidamente. **no exceder los 800 mg/día.**

Para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico durante la terapia con agentes antineoplásicos en adultos, se recomienda administrar 600 – 800 mg de Alopurinol por 2 – 3 días.

Para el manejo de los cálculos renales recurrentes en pacientes con hiperuricosuria se recomienda una dosis inicial de 200 – 300 mg al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Uso en ancianos: Usar la menor dosis posible que produzca reducción satisfactoria de uratos. Precaución en casos de función renal disminuida.

FARMACOLOGIA.

Mecanismo de acción:

Alopurinol inhibe la xantina oxidasa, que es la enzima que cataliza la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Por esta inhibición se reducen las concentraciones séricas y urinarias de ácido úrico.

El oxipurinol, un metabolito del Alopurinol, también inhibe la acción de esta enzima.

Las concentraciones de xantina oxidasa no se alteran con terapias de largo plazo.

FARMACOCINETICA.

Absorción.

Después de la administración oral un 80 – 90 % se absorbe desde el tracto gastrointestinal, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 2 – 6 horas. Debido a que es difícil determinar la concentración sérica de Alopurinol y a que ésta no refleja la cantidad de droga unida a xantina oxidasa en los tejidos, se usa la concentración sérica de uratos para monitorear la terapia.

Distribución.

Alopurinol se distribuye uniformemente en la totalidad de los tejidos acuosos a excepción del cerebro.

Alopurinol y oxipurinol no se unen a proteínas plasmáticas. Alopurinol y oxipurinol se distribuyen a la leche materna.

Eliminación.

Alopurinol es metabolizado por la xantina oxidasa en oxipurinol. Las vidas medias del Alopurinol y oxipurinol en pacientes con función renal normal son 1 – 3 y 18 – 30 respectivamente. En pacientes con función renal alterada la vida media aumenta. Entre 5 – 7 % de la dosis se elimina sin metabolizar por la orina dentro de 6 horas después de la ingestión. Después de este tiempo la droga se excreta por el hígado como oxipurinol y en pequeñas cantidades de Alopurinol y oxipurinol ribonucleósidos.

INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Precauciones y Contraindicaciones.

La terapia con Alopurinol debe ser suspendida a la primera aparición de rash o signos de reacción de hipersensibilidad, ya que una reacción alérgica puede llegar a ser fatal.

Alopurinol puede aumentar los ataques de gota aguda durante los primeros 6 – 12 meses de terapia, por lo tanto, es conveniente administrarlo conjuntamente con Colchicina durante los primeros 3 – 6 meses.

Los pacientes deben ser advertidos de que puede ocurrir letargo con la terapia con Alopurinol, por lo que puede disminuir su habilidad para realizar actividades que requieran alerta mental.

En pacientes con función renal disminuida, el Alopurinol y particularmente el oxipurinol se acumulan, por lo tanto, la dosis debe ser disminuida.

Durante el primer período de tratamiento es conveniente practicar pruebas de función renal y hepáticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Interacción con otros Fármacos.

Agentes antineoplásicos.

En dosis de 300 – 600 mg diarios el Alopurinol. Inhibe el metabolismo oxidativo de Azatioprina y Mercaptopurina por la xantina oxidasa, lo que se traduce en la posibilidad de que aumenten los efectos tóxicos de estas drogas, particularmente la depresión de la médula ósea.

La administración concomitante de Alopurinol y Ciclofosfamida aumenta la depresión de la médula ósea, por un mecanismo desconocido.

Drogas que aumentan la concentración de uratos séricos.

Al administrar conjuntamente Alopurinol con drogas que aumentan la concentración sérica de uratos, como diuréticos, Pirazinamida, Alcohol, la dosis de Alopurinol debe aumentarse.

Clorpropamida: El uso concomitante y con función renal disminuida puede aumentar la actividad hipoglicemiante.

Fenitoína: Alopurinol inhibe la oxidación hepática de fenitoína.

Anticoagulantes.

Alopurinol inhibe el metabolismo hepático microsomal de Dicumarol.

Ampicilina y Amoxicilina.

Un incremento en la incidencia de rash ocurre en pacientes que reciben conjuntamente Alopurinol con Ampicilina o Amoxicilina en comparación a los que están recibiendo la droga sola.

Agentes uricosúricos.

Los agentes uricosúricos promueven la excreción la urinaria de oxipurinol y pueden por medio de esto, reducir la inhibición de xantina oxidasa producida por la terapia de Alopurinol, sin embargo, los efectos de Alopurinol con uricosúricos son generalmente aditivos y la combinación se usa como una ventaja terapéutica.

Uso en embarazo y lactancia.

Los efectos de Alopurinol en mujeres embarazadas no son conocidos, por lo tanto, no se recomienda su uso. Al traspasarse a la leche materna, se debe usar con precaución en mujeres que están en período de lactancia.

Contraindicaciones.

- ♦ **Hipersensibilidad al Alopurinol o a cualquier componente de la formulación.**
- ♦ **Embarazo.**
- ♦ **Lactancia.**
- ♦ **Niños excepto en aquellos casos de hiperuricemias secundarias a afecciones malignas.**

Advertencias.

Deben evitarse el consumo de alimentos con alto contenido de purinas (sardinas, anchoas) y de alcohol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El paciente con cálculos de ácido úrico o nefropatía de ácido úrico deben ingerir al menos 2 litros de líquido al día.

REACCIONES ADVERSAS.

Dermatológicos.

El efecto adverso más común del Alopurinol es el prurito maculopapular. También se han descrito los tipos: exfoliativo, eritematoso, hemorrágico y urticárico. Alopecia y fiebre ocurren solas o en conjunto con dermatitis. La incidencia de rash aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad y reacciones por idiosincrasia se han reportado raramente. Estas reacciones se caracterizan por fiebre, escalofríos, leucopenia, rash, prurito, náuseas y vómitos.

Efectos gastrointestinales.

Las reacciones adversas descritas incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales.

Efectos hepáticos.

En algunos pacientes se han descrito alteraciones en test de función hepática, que se traducen en elevaciones transitorias de SGOT, SGPT. Además, han ocurrido casos de hepatomegalia reversible, hepatitis y daño hepatocelular.

INFORMACION TOXICOLOGICA.

No existen datos relacionadas con la sobredosificación. Las medidas de soporte generales están indicadas.

BIBLIOGRAFIA.

MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, James E.F. Reynolds, 31 ed., Royal Pharmaceutical Society, London, U.K., 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & Co. Inc., New Jersey, USA, 1996.

El paciente con cálculos de ácido úrico o nefropatía de ácido úrico deben ingerir al menos 2 litros de líquido al día.

REACCIONES ADVERSAS.

Dermatológicos.

El efecto adverso más común del Alopurinol es el prurito maculopapular. También se han descrito los tipos: exfoliativo, eritematoso, hemorrágico y urticárico. Alopecia y fiebre ocurren solas o en conjunto con dermatitis. La incidencia de rash aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad y reacciones por idiosincrasia se han reportado raramente. Estas reacciones se caracterizan por fiebre, escalofríos, leucopenia, rash, prurito, náuseas y vómitos.

Efectos gastrointestinales.

Las reacciones adversas descritas incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales.

Efectos hepáticos.

En algunos pacientes se han descrito alteraciones en test de función hepática, que se traducen en elevaciones transitorias de SGOT, SGPT. Además, han ocurrido casos de hepatomegalia reversible, hepatitis y daño hepatocelular.

INFORMACION TOXICOLOGICA.

No existen datos relacionadas con la sobredosificación. Las medidas de soporte generales están indicadas.

BIBLIOGRAFIA.

MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, James E.F. Reynolds, 31 ed., Royal Pharmaceutical Society, London, U.K., 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & Co. Inc., New Jersey, USA, 1996.