



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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 7

BUENOS AIRES, 1 7 AGO 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007427-06-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SPEDROG CAILLON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 7

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 7

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARTREX y nombre/s genérico/s ALLOPURINOL + COLCHICINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por SPEDROG CAILLON S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 7

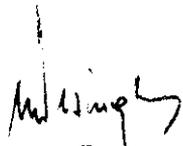
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007427-06-1

DISPOSICIÓN Nº: **5 6 5 7**


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 6 5 7**

Nombre comercial: ARTREX

Nombre/s genérico/s: ALLOPURINOL + COLCHICINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DONATO ZURLO Y CIA S.R.L., VIRGILIO 844/56,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ARTREX.

Clasificación ATC: M04A03.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de la hiperuricemia sintomática primarias o secundaria (hemopatías nefropatías, hiperuricemia iatrogénica). Tratamiento de la gota: tofos gotosos, crisis de gota recidivante, artropatía úrica, incluso la acompañada de hiperuraturia, litiasis úrica o insuficiencia renal. Tratamiento de hiperuricurias e hiperuraturias. Prevención y tratamiento de la litiasis úrica.



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

5 6 5 7

Prevención de recidivas de litiasis cálcica en pacientes con hiperuricemia o hiperuricuria, en complemento de las precauciones dietéticas habituales. Tratamiento de ataques agudos de gota. Profilaxis de ataques agudos recurrentes en pacientes con gota crónica y al inicio de la terapia prolongada con allopurinol solo o agentes uricosúricos (ya que a menudo aumenta la frecuencia de los ataques agudos durante los primeros meses de estos tratamientos).

Concentración/es: 0.5 mg de COLCHICINA, 100 mg de ALLOPURINOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: COLCHICINA 0.5 mg, ALLOPURINOL 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, TALCO 9.50 mg, METILCELULOSA 10.18 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.750 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9.00 mg, POLISORBATO 80 0.328 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.028 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 76.00 mg, POVIDONA K 30 20.00 mg, TARTRAZINA LACA ALUMINICA 0.612 mg, ALMIDON DE MAIZ 80.00 mg, COPOVIDONA 1.839 mg, AZUL BRILLANTE FCF LACA ALUMINICA 0.263 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: POR 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 6 5 7**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 6 5 7**


DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-007427-06-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5657, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por SPEDROG CAILLON S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARTREX

Nombre/s genérico/s: ALLOPURINOL + COLCHICINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DONATO ZURLO Y CIA S.R.L., VIRGILIO 844/56,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ARTREX.

Clasificación ATC: M04A03.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de la hiperuricemia sintomática primarias



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

o secundaria (hemopatías nefropatías, hiperuricemia iatrogénica). Tratamiento de la gota: tofos gotosos, crisis de gota recidivante, artropatía úrica, incluso la acompañada de hiperuraturia, litiasis úrica o insuficiencia renal. Tratamiento de hiperuricurias e hiperuraturias. Prevención y tratamiento de la litiasis úrica. Prevención de recidivas de litiasis cálcica en pacientes con hiperuricemia o hiperuricuria, en complemento de las precauciones dietéticas habituales. Tratamiento de ataques agudos de gota. Profilaxis de ataques agudos recurrentes en pacientes con gota crónica y al inicio de la terapia prolongada con allopurinol solo o agentes uricosúricos (ya que a menudo aumenta la frecuencia de los ataques agudos durante los primeros meses de estos tratamientos).

Concentración/es: 0.5 mg de COLCHICINA, 100 mg de ALLOPURINOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: COLCHICINA 0.5 mg, ALLOPURINOL 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, TALCO 9.50 mg, METILCELULOSA 10.18 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.750 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9.00 mg, POLISORBATO 80 0.328 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.028 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 76.00 mg, POVIDONA K 30 20.00 mg, TARTRAZINA LACA ALUMINICA 0.612 mg, ALMIDON DE MAIZ 80.00 mg, COPOVIDONA 1.839 mg, AZUL BRILLANTE FCF LACA ALUMINICA 0.263 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO



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

Presentación: POR 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

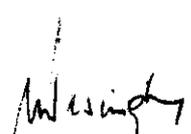
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

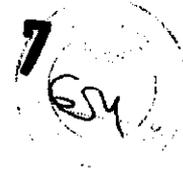
Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a SPEDROG CAILLON S.A.I.C. el Certificado N° **56403**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **17 AGO 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5657**


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

5657



PROYECTO DE PROSPECTO

ARTREX
ALLOPURINOL - COLCHICINA
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Allopurinol 100 mg

Colchicina..... 0,50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 76,00 mg (csp 300 mg), almidón de maíz 80,00 mg, croscarmelosa sódica 9,00 mg, povidona K30 20,00 mg, talco 9,50 mg, estearato de magnesio 5,00 mg, metilcelulosa 10,18 mg, tween 80 0,328 mg, polietilenglicol 6000 1,028 mg, kollidon VA64 1,839 mg, tartrazina laca aluminica 0,612 mg, azul brillante FCF laca aluminica 0,263 mg, dióxido de titanio 1,750 mg.

"Este medicamento contiene Tartrazina como colorante"

Acción terapéutica:

Antigotoso. Hipouricemiante. Inhibidor de la producción de ácido úrico.

Código ATC. M04A A01

Código ATC. M04A C01

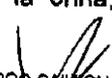
Indicaciones:

- Tratamiento de hiperuricemias sintomáticas primarias o secundarias (hemopatías, nefropatías, hiperuricemia iatrogénica).
- Tratamiento de la gota: tofos gotosos, crisis de gota recidivante, artropatía úrica, incluso la acompañada de hiperuraturia, litiasis úrica o insuficiencia renal.
- Tratamiento de hiperuricurias e hiperuraturias.
- Tratamiento y prevención de la litiasis úrica.
- Prevención de recidivas de litiasis cálcica en pacientes con hiperuricemia o hiperuricuria, en complemento de las precauciones dietéticas habituales.
- Tratamiento de ataques agudos de gota.
- Profilaxis de ataques agudos recurrentes en pacientes con gota crónica y al inicio de la terapia prolongada con allopurinol solo o agentes uricosúricos (ya que a menudo aumenta la frecuencia de los ataques agudos durante los primeros meses de estos tratamientos).

Acción Farmacológica:

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 purínica 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 utilización 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 el 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.


SPEDROC-CALZON S.A.I.C.
Dra. ROSA SERRAO
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 8926

La colchicina es un alcaloide proveniente del *Colchicum autumnale* (azafrán de la pradera). No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la colchicina es eficaz contra la gota, aunque se sabe que produce una disminución de la producción de ácido láctico en los leucocitos, lo que conduce a una reducción del depósito de ácido úrico y una reducción de la fagocitosis, lo que a su vez reduce la respuesta inflamatoria. La colchicina no es analgésica aunque alivia el dolor en los ataques de gota. No es uricosúrico y por lo tanto no previene la progresión de la gota a artritis gotosa. Sin embargo, tiene efectos profilácticos ya que reduce la incidencia de ataques agudos de gota.

La colchicina interrumpe la metafase del ciclo celular a través de dos mecanismos, y muchos de sus efectos tóxicos se deben a la actividad antimitótica sobre los tejidos que poseen células en proliferación (piel, cabellos y médula ósea). Por su actividad antimitótica puede ocasionar leucopenia transitoria.

Farmacocinética:

El allopurinol se absorbe en un 90% en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1,5 y 4,5 horas para el allopurinol y el oxipurinol, respectivamente. Después de una dosis única de 300 mg los niveles máximos alcanzados son 3 mg/ml de allopurinol y de 6,5 mg/ml de oxipurinol. Aproximadamente 20% del allopurinol ingerido se excreta en las heces.

Debido a su rápida oxidación a oxipurinol y a un clearing renal igual a su filtración glomerular, la vida media plasmática del allopurinol es de 1,5 horas. El oxipurinol tiene una vida media más larga (unas 15 horas). Mientras que el allopurinol es eliminado por filtración glomerular, el oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales de una forma similar a como lo hace el ácido úrico. El aclaramiento del oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un uricosúrico al allopurinol reduce los efectos de éste sobre la xantina oxidasa y aumenta la excreción de ácido úrico en la orina.

La colchicina es absorbida rápidamente después de la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 h. Los efectos farmacológicos comienzan a manifestarse a las 12 horas y los máximos efectos antiinflamatorios aparecen a las 24-48 horas. Experimenta una intensa recirculación enterohepática que puede ser, en parte, responsable de sus efectos tóxicos sobre el tracto digestivo. La distribución es muy rápida distribuyéndose en el plasma en 3-5 minutos.

La colchicina y sus metabolitos penetran en el tracto digestivo y se encuentran presentes en la bilis, hígado, riñón y bazo. La colchicina no se une fuertemente a las proteínas plasmáticas por lo que es rápidamente aclarada de la circulación sanguínea. La vida media de eliminación oscila de 1,7 a 20,9 horas en los sujetos con la función renal normal, y puede prolongarse en los pacientes con insuficiencia renal. La eliminación es por vía biliar (70-80%) y renal (10-20%). El aclaramiento renal aumenta en los pacientes con hepatopatías o insuficiencia hepática.

Posología y Modo de Administración:

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

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

Gota: Adultos:

Casos leves: 200 a 300 mg/día.

Casos moderados: 400 a 600 mg/día.

Casos graves: hasta 800 mg/día.

La dosis de mantenimiento media es de 300 mg/día. La dosis mínima eficaz es de 100 a 200 mg/día.

A fin de disminuir las crisis gotosas durante la fase de iniciación, es recomendable comenzar la terapia con 100 mg/día.

Litiasis por oxalato de calcio recurrentes:

Dosis de inicio: 200-300 mg/día.

Dosis de mantenimiento: según controles de uricosuria.

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

Dosis recomendada en alteración de la función renal: Como el allopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o de sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementarla sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. Se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 mmol/litro (15,5 mcg/ml)

La vida media de eliminación de la colchicina oscila de 1,7 a 20,9 horas en los sujetos con la función renal normal, y puede prolongarse en los pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento renal aumenta en los pacientes con hepatopatías o insuficiencia hepática.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes.

El allopurinol se debe interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencias de hipersensibilidad al compuesto. Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal graves. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada. El allopurinol se debe interrumpir en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

La colchicina esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y en la insuficiencia hepática severa. Usese con precaución en caso de glaucoma, adenoma prostático o discrasias sanguíneas. La colchicina interrumpe la división celular. Bajo algunas condiciones afecta adversamente la espermatogénesis y la leucopoyesis.

Advertencias:

El allopurinol se deberá interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencias de hipersensibilidad al compuesto. Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal graves. 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 debe interrumpir en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

La colchicina esta contraindicada en la insuficiencia hepática severa. Usese con precaución en caso de glaucoma, adenoma prostático o discrasias sanguíneas. La colchicina interrumpe la división celular y puede afectar de manera adversa la espermatogénesis y la leucopoyesis.

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.

Depósito de xantines: 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.

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

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

Precauciones:

Generales:

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 Farmacológicas:

Allopurinol:

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.

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

Salicilatos y agentes uricosúricos: 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.

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

Anticoagulantes cumarínicos: No hay evidencia de interacciones. Sin embargo, todos los pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.

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

Teofilina: Los estudios experimentales del efecto de allopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios. No se han recibido informes clínicos de interacciones.

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

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina: Se ha reportado entre los pacientes con enfermedad neoplásica (con excepción de leucemia), un aumento en la función de la supresión de la médula ósea, causada por la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos, en presencia del allopurinol. Sin embargo, en un estudio controlado con pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina y bleomicina, el allopurinol no provocó un aumento en la reacción tóxica de estos agentes.

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.

Colchicina:

Los efectos de la colchicina son inhibidos por los agentes acidificantes y potenciados por los agentes alcalinizantes. La colchicina puede aumentar la sensibilidad a los fármacos depresivos del sistema nervioso central y aumentar la respuesta a los agentes simpaticomiméticos

La colchicina puede exacerbar los efectos de la radioterapia y de los agentes que deprimen la médula ósea.

La colchicina reduce la absorción de la cianocobalamina (vitamina B12) posiblemente debido a sus efectos sobre la mucosa gastrointestinal. Algunos autores recomiendan un suplemento de esta vitamina durante los tratamientos crónicos con colchicina.

La ingestión de alcohol puede incrementar los efectos secundarios de la colchicina sobre el tracto digestivo y además, incrementa los niveles de urato, reduciendo la eficacia antigotosa del fármaco. Igualmente, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) pueden potenciar las reacciones adversas de la colchicina sobre el tracto digestivo

Se ha descrito un caso de nefrotoxicidad por ciclosporina al añadir al tratamiento colchicina, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Aunque la ciclosporina puede producir hiperuricemia a partir de los depósitos de ácido úrico, su coadministración con colchicina debe ser vigilada debido a su potencial nefrotoxicidad.

La eritromicina interfiere con el metabolismo de la colchicina que puede acumularse en el organismo produciendo efectos tóxicos que se manifiestan por fiebre, molestias gastrointestinales, mialgia y leucopenia. No se debe utilizar la eritromicina concomitantemente con la colchicina a menos que sea indispensable y, en este caso, se debe utilizar con precaución.

Pruebas de laboratorio: se ha observado elevación de las transaminasas y reducción del número de trombocitos. Puede causar falsos positivos en los tests de hematuria.

Embarazo:

Su uso en el embarazo será sólo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el niño.

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 que padecen hiperuricemia secundaria a procesos malignos o a ciertos trastornos congénitos en el metabolismo de las purinas.

Reacciones Adversas:

La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

Reacciones cutáneas: 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 retirar permanentemente.

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 a allopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente, epilepsia. 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

5657

alteración renal o hepática particularmente cuando estas reacciones tuvieron una consecuencia fatal.

Linfadenopatía angioinmunoblástica: Raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del tratamiento con allopurinol.

Hepatitis granulomatosa: Muy raramente se ha descrito la presencia de hepatitis granulomatosa, sin evidencia obvia de una hipersensibilidad más generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del allopurinol.

Alteraciones gastrointestinales: Se registraron náuseas y vómitos. Se pueden evitar tomando tomando el allopurinol tras las comidas. Tanto la hematemesis recurrente como la esteatorrea han sido consideradas como efectos adversos muy raros.

Sangre y sistema linfático: Existen informes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal alterada remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

Varias: Se ha registrado las siguientes reacciones ocasionalmente: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, neuropatía, alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, cambio de gusto, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales, infertilidad, impotencia, diabetes mellitus, forunculosis, alopecia, decoloración del cabello, angina, hipertensión, bradicardia, adema, uremia, hematuria y ginecomastia.

Los efectos secundarios de la colchicina, por orden de severidad decreciente, son:

- Depresión de la médula ósea con anemia aplásica, agranulocitosis y/o trombocitopenia en pacientes bajo tratamientos crónicos
- Neuritis periférica, púrpura, miopatía, pérdida del cabello y azoospermia reversible
- Pueden producirse náuseas, vómitos y diarrea cuando se administran las dosis máximas necesarias para obtener un efecto terapéutico. En caso de aparición de estos síntomas, fármaco debe ser discontinuado
- Se han observado también dermatosis y, muy raramente, reacciones de hipersensibilización

El comienzo de los síntomas tóxicos suele retrasarse varias horas después de ingestión de una sobredosis de colchicina m. En primer lugar se producen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La diarrea puede ser hemorrágica debido a una gastroenteritis hemorrágica. Otros síntomas son ardor de estómago y una sensación de quemazón en la gargante y en la piel. Las lesiones renales se manifiestan por hematuria y oliguria y seguidamente aparecen convulsiones y delirio. Se han producido muertes con dosis tan pequeñas como 7 mg, aunque también ha habido supervivientes con dosis mucho mayores.

En caso de intoxicación accidental por ingestión de un número elevado de gránulos o comprimidos, proceder a un lavado gástrico y realizar una reposición de agua y electrolitos por vía intravenosa. Estudios recientes apoyan la realización de hemodiálisis o diálisis peritoneal además del lavado gástrico. El tratamiento sintomático se lleva a cabo con atropina y morfina para aliviar el dolor intestinal y respiración artificial para combatir la insuficiencia respiratoria. No se conocen antidotos específicos.

Sobredosificación:

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría: Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

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

Presentaciones: 20, 30, 40, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas para uso hospitalario.

SPEDINCO-SANTILLON S.A.I.C.
Dra. ROSA SERRAO
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9023

5657

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente y en lugar seco.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud -ANMAT. Certificado N°:

Spedrog Caillon SAIC, Alte. F. J. Seguí 2106-Capital Federal

Dirección Técnica: Rosa Serrao- Farmacéutica- Doctora en Farmacia.


SPEDROG CAILLON S.A.I.C.
Dra. ROSA SERRAO
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9023



PROYECTO DE RÓTULO

ARTREX
ALLOPURINOL-COLCHICINA
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula por comprimido:

Allopurinol100 mg

Colchicina.....0,50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 76,00 mg (csp 300 mg), almidón de maíz 80,00 mg, crosacarmelosa sódica 9,00 mg, povidona K30 20,00 mg, talco 9,50 mg, estearato de magnesio 5,00 mg, metilcelulosa 10,18 mg, tween 80 0,328 mg, polietilenglicol 6000 1,028 mg, kollidon VA64 1,839 mg, tartrazina laca alumínica 0,612 mg, azul brillante FCF laca alumínica 0,263 mg, dióxido de titanio 1,750 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto

Vencimiento:

Número de partida:

Presentaciones: 20, 30, 40, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas para uso hospitalario.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente y en lugar seco.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud -ANMAT. Certificado N°:

Spedrog Caillon SAIC, Alte. F. J. Seguí 2106-Capital Federal

Dirección Técnica: Rosa Serrao- Farmacéutica- Doctora en Farmacia.


SPEDROG-CAILLON S.A.I.C.
Dra. ROSA SERRAO
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9023