

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zyloric 100 mg comprimidos  
Zyloric 300 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zyloric 100 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 100 mg de alopurinol:

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 138,5 mg de lactosa monohidrato

Zyloric 300 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 300 mg de alopurinol:

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 150 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos ranurados blancos, redondos y biconvexos

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Zyloric está indicado en:

- Reducción de las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos cuando las modificaciones en la dieta e ingesta de líquidos o el control de la causa subyacente no sean capaces de corregir los niveles elevados.

- Tratamiento de las principales complicaciones clínicas de estados hiperuricémicos, , tales como Gota idiopática.
- Litiasis por ácido úrico.
- Nefropatía aguda por ácido úrico.
- Enfermedad neoplásica y enfermedad mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.
- Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de urato, que incluyen:
  - Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan.
  - Glucosa-6-fosfatasa incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
  - Fosforribosilpirofosfato sintetasa.
  - Fosforribosilpirofosfato amido-transferasa.

- Adenina fosforribosiltransferasa.
- Glutación reductasa.
- Glutamato deshidrogenasa.

Tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.

### Niños y adolescentes

- Hiperuricemia secundaria de origen diferente.
- Nefropatía por ácido úrico durante el tratamiento de la leucemia.
- Deficiencia hereditaria enzimática, síndrome Lesch-Nyhan (deficiencia parcial o total de la hipoxantina fosforribosil transferasa) y deficiencia de adenina fosforribosil transferasa.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

La dosis se debe ajustar mediante el control, a intervalos adecuados, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos/ácido úrico.

### Adultos:

- 2 a 10 mg/kg peso corporal/día o
- 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves
- 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas
- 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

Alopurinol se debe iniciar a bajas dosis (p.ej. 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar solo en caso de que la respuesta de urato sérico no sea satisfactoria. Se deben tomar precauciones especiales si la función renal está comprometida (ver “*Recomendaciones de dosis en insuficiencia renal*”).

### Niños menores de 15 años

10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios administrados en 3 dosis divididas .

### Pacientes de edad avanzada:

En ausencia de recomendaciones específicas de dosis, se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal. Consulte la dosis recomendada en “*Insuficiencia renal*” (ver también sección 4.4).

### Insuficiencia renal

Alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, por lo tanto la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática.

Se debe tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar solo 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.

No se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento.

Si la monitorización de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol está disponible, se debe ajustar la dosis para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100  $\mu\text{mol/litro}$  (15,5  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### Dosis recomendada en casos de diálisis renal

Alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 ó 3 veces por semana, se debe considerar un esquema de dosificación alternativo de 300 a 400 mg de Zyloric 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.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis.

Se recomienda realizar pruebas periódicas de funcionalidad del hígado, durante las fases iniciales del tratamiento.

#### 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 Zyloric antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se debe mantener la dosis de Zyloric en el rango menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se debe seguir la recomendación incluida en "*Insuficiencia renal*".

Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/u oxipurinol, que complica la situación clínica (ver las secciones 4.5 y 4.8).

#### *Medidas de control:*

La dosis se debe ajustar controlando a intervalos adecuados las concentraciones séricas de urato y los niveles de urato/ácido úrico en orina.

#### Forma de administración

Vía oral

Zyloric se puede administrar una vez al día después de las comidas para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal. Si la dosis excede los 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

### **4.3. Contraindicaciones**

Zyloric comprimidos no debe ser administrado a individuos con hipersensibilidad conocida al alopurinol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Zyloric se debe suspender INMEDIATAMENTE tan pronto como aparezca una erupción ("rash") cutánea o cualquier otra evidencia de hipersensibilidad, lo que puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento (ver trastornos del sistema inmunológico).

Una vez hayan remitido las reacciones cutáneas leves, en caso de presentarse, se puede reiniciar el tratamiento con Zyloric, si es necesario, a una dosis menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual.

En el caso de que se produzcan recidivas, se debe suspender DEFINITIVAMENTE la administración de Zyloric, ya que, de lo contrario, puede dar lugar a la aparición de reacciones de hipersensibilidad más graves (ver trastornos del sistema inmunológico).

Si se produjera linfadenopatía angioinmunoblástica, esta puede revertir tras la interrupción del tratamiento con alopurinol.

Se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Muy raramente se han recibido informes de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal y/o hepática alterada, remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

Alopurinol se debe utilizar con cuidado en pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo con diuréticos o Inhibidores de la ECA, ya que pueden presentar alteraciones concurrentes en la función renal.

Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que se han notificado casos mortales (ver sección 4.5).

#### Ataques agudos de gota

El tratamiento con alopurinol no se debe comenzar hasta que el ataque agudo de gota haya pasado completamente, ya que se podrían producir ataques adicionales.

En las etapas iniciales de tratamiento con Zyloric, así como con fármacos uricosúricos, se puede precipitar un ataque agudo de artritis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina, durante algunos meses.

Si se desarrolla un ataque agudo en pacientes que reciben alopurinol, el tratamiento se debe continuar a la misma dosis mientras que el ataque agudo se trate con un agente antiinflamatorio adecuado.

#### Hiperuricemia asintomática:

La hiperuricemia asintomática *per se* no es una indicación de Zyloric. Las modificaciones en la dieta, y en la ingesta de líquidos, junto con el control de la causa subyacente, pueden corregir la alteración clínica. No obstante, si con estas medidas la hiperuricemia persiste, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y solo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (ver Dosis recomendada en casos de insuficiencia renal).

#### Síndrome de hipersensibilidad, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Alopurinol puede producir reacciones de hipersensibilidad de distintas formas incluyendo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidad (también conocido como síndrome DRESS) y Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/ Necrolisis epidérmica tóxica (NET). Estas reacciones son diagnósticos clínicos, y su manifestación clínica sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones se producen, en cualquier momento durante el tratamiento con alopurinol, éste debe ser retirado inmediatamente. La reanudación del tratamiento no se debe llevar a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociada al uso de Zyloric.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El período de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Zyloric debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso del medicamento, Zyloric no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

#### Alelo HLA-B \* 5801

Se ha demostrado que el alelo HLA-B \* 5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B \* 5801 varía ampliamente entre las diferentes etnias: hasta un 20% en la población china Han, entre un 8-15% en la población tailandesa, sobre un 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo.

Se debe considerar la detección del alelo HLA-B\*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en los subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B\*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento.

No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes.

Si el paciente sabe que es portador de HLA-B \* 5801, (especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no se debe iniciar el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento tras la primera aparición de los síntomas.

SSJ/NET puede aparecer en pacientes que han dado negativo en la prueba de HLA-B\*5801, independientemente de su origen étnico.

#### Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) (>5,5  $\mu$ IU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con alopurinol (5,8%) en la extensión de los estudios abiertos a largo plazo. Alopurinol se debe administrar con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.

#### Depósito de xantinas

En los procesos clínicos en los que la tasa de formación de urato está muy aumentada (ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en algunos casos, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar una dilución urinaria óptima.

#### Papel del ácido úrico en la litiasis renal

La terapia adecuada con Zyloric conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que queden retenidos en el uréter

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### 6-mercaptopurina y azatioprina

La azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina, que se inactiva por acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran por vía oral concomitantemente con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad. Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos con la consiguiente pancitopenia y mielosupresión potencialmente mortales cuando estos medicamentos se administran simultáneamente con alopurinol. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si se determina que la administración concomitante con 6-mercaptopurina o azatioprina es clínicamente necesaria, la dosis se debe reducir a una cuarta parte (25 %) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y se debe garantizar un control hematológico frecuente (ver sección 4.4).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de supresión de la médula ósea (hematomas o hemorragias sin causa aparente, dolor de garganta o fiebre).

#### (Vidarabina) Arabinósido de adenina

Los datos disponibles sugieren que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilancia adicional, para reconocer un aumento de los efectos tóxicos.

#### Salicilatos y agentes uricosúricos

Oxipurinol, que es el principal metabolito de alopurinol y que es 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 de Zyloric, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

#### Clorpropamida

Si se administra Zyloric concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal está disminuida, se puede incrementar el riesgo de actividad hipoglucémica prolongada debido a que alopurinol y clorpropamida pueden competir por su excreción en el túbulo renal.

#### Anticoagulantes cumarínicos

Se han descrito algunos casos de aumento del efecto anticoagulante de warfarina y cumarínicos cuando se administran conjuntamente con alopurinol. Por tanto, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.

#### Fenitoína

Aunque alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, no se ha demostrado su significación clínica.

#### Teofilina

Se ha descrito inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción se puede explicar por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos.

Los niveles de teofilina deben ser controlados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con alopurinol.

#### Ampicilina/amoxicilina

Se ha descrito un aumento en la frecuencia de erupción (“rash”) cutánea entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concurrentemente con alopurinol en comparación con los pacientes que no reciben ambos fármacos. No se ha establecido la causa de la asociación descrita. Sin embargo, se recomienda que se utilice alguna alternativa disponible a la ampicilina o amoxicilina en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con alopurinol.

#### Citostáticos: ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina

Se ha descrito aumento en la supresión de médula ósea por ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos entre pacientes con enfermedad neoplásica (distinta de leucemia) en presencia de alopurinol.

La administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo) produce discrasias sanguíneas con mayor frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Por lo tanto, se deben realizar controles periódicos del recuento sanguíneo.

Sin embargo, en un estudio controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloretamina el alopurinol no pareció aumentar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

#### Ciclosporina

Algunos informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con alopurinol. Se debe considerar la posibilidad de un aumento de la toxicidad de ciclosporina si los fármacos se administran conjuntamente.

#### Didanosina

En voluntarios sanos y pacientes VIH que reciben didanosina, las C<sub>max</sub> plasmáticas y los valores AUC de didanosina aumentaron aproximadamente al doble al recibir tratamiento concomitante con alopurinol (300 mg/día) sin afectar a la vida media terminal. Por ello, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina cuando se utiliza de forma concomitante con alopurinol.

#### Diuréticos

Se ha notificado interacción entre alopurinol y furosemida que resulta en un aumento del urato sérico y de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol.

Cuando alopurinol se administra con diuréticos, en particular tiazidas, se ha notificado un riesgo mayor de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

#### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

El riesgo de reacciones cutáneas puede aumentar con la administración concomitante de alopurinol y captopril, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

#### Hidróxido de aluminio

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que se debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo y fertilidad

No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de Zyloric en el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción animal han mostrado resultados contradictorios (ver sección 5.3).

Zyloric solo se debe usar en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el feto.

#### Lactancia

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan por la leche materna. No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Puesto que se han descrito reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes no deberán conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades

peligrosas hasta que estén razonablemente convencidos de que el alopurinol no afecta adversamente su comportamiento.

#### 4.8. Reacciones adversas

Para este producto no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se administra en combinación con otros fármacos.

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones. Para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos apropiados para calcular la incidencia.

En función de la frecuencia, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuente  $\geq 1/10$

Frecuente  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco frecuente  $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$

Rara  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$

Muy rara  $< 1/10.000$

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con alopurinol han sido raras en el conjunto de la población tratada y de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de insuficiencia renal y/o hepática.

Las reacciones adversas identificadas por los servicios de farmacovigilancia tras la experiencia poscomercialización fueron consideradas raras o muy raras.

<b>Tabla 1 Resumen en forma de tabla de reacciones adversas</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infectaciones	Muy raras	Furunculosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Agranulocitosis <sup>1</sup> Granulocitosis Anemia aplásica <sup>1</sup> Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucopenia Leucocitosis Eosinofilia Aplasia eritrocítica pura
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad <sup>2</sup>
	Muy raras	Linfoma de células T angioinmunoblástico <sup>3</sup> Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Diabetes mellitus Hiperlipemia
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Coma Parálisis



		Ataxia Neuropatía periférica Parestesia Somnolencia Cefalea Disgeusia
	No conocida	Meningitis aséptica
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas Alteración visual Maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Vértigo
Trastornos cardíacos	Muy raras	Angina de pecho Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos <sup>4</sup> Náuseas <sup>4</sup> Diarrea
	Muy raras	Hematemesis Esteatorrea Estomatitis Cambio en los hábitos intestinales
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Pruebas de funcionalidad hepática anormal <sup>5</sup>
	Raras	Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa) <sup>5</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica <sup>6</sup>
	Muy raras	Angioedema <sup>7</sup> Erupción por medicamentos Alopecia Cambio de color en el pelo
	No conocida	Reacción liquenoide al fármaco
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Hematuria Azotemia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Infertilidad masculina Disfunción eréctil Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Edema Malestar Astenia Pirexia <sup>8</sup>
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la hormona estimulante del tiroides <sup>9</sup>

<sup>1</sup>En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo cual refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.

<sup>2</sup>Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepato-esplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y el síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, y colon). En caso de producirse estas reacciones en cualquier momento durante el tratamiento, Zyloric debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizada, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.

Raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad serias, asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo). La vasculitis asociada a alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, insuficiencia renal y muy raramente, convulsiones y shock anafiláctico.

<sup>3</sup>Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con alopurinol.<sup>4</sup>En estudios clínicos iniciales, se notificaron náuseas y vómitos. Informes adicionales sugieren que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando alopurinol después de las comidas.

<sup>5</sup>Se ha comunicado disfunción hepática con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).

<sup>6</sup>Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). El riesgo de padecer SSJ y NET u otras reacciones de hipersensibilidad graves es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Los mejores resultados en el tratamiento de dichas reacciones se relaciona con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. Se debe interrumpir inmediatamente cualquier el tratamiento con alopurinol si ocurren dichas reacciones. Después de la recuperación de reacciones leves, si se desea, se puede reintroducir el tratamiento con alopurinol a bajas dosis (p. ej. 50 mg/día) y aumentarse gradualmente. Se ha demostrado que el alelo HLA-B \*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo como herramienta de detección para decidir el tratamiento con alopurinol. Si la erupción reaparece, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con alopurinol ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 4.8 *Trastornos del sistema inmunológico*). Si no pueden descartarse el SSJ/NET u otras reacciones graves de hipersensibilidad, NO vuelva a re-introducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento con alopurinol..

<sup>7</sup> Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).

<sup>8</sup>Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver Trastornos del sistema inmunológico).

<sup>9</sup>Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (THS) en sangre en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles indicativos de hipotiroidismo subclínico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas y signos:

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

##### Tratamiento:

La absorción masiva de Zyloric puede llevar a una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, que no deberá tener efectos adversos a menos que se tome medicación concomitante especialmente 6-mercaptopurina o azatioprina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá hemodializar al paciente.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la xantina oxidasa. Código ATC: M04AA01

##### Mecanismo de acción

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa.

Alopurinol y su principal metabolito oxipurinol disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

##### Efectos farmacodinámicos

Además de inhibir el catabolismo de purinas, en algunos pero no en todos los pacientes con hiperuricemia, se deprime la biosíntesis de novo de purina por retroinhibición de hipoxantina-guaniltransferasa.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

Alopurinol es activo cuando se administra por vía oral absorbiéndose rápidamente a través del tracto gastrointestinal superior. En algunos estudios se ha detectado alopurinol en sangre 30-60 minutos después de su administración. Las determinaciones de biodisponibilidad varían entre el 67% y el 90%.

Los niveles plasmáticos máximos de alopurinol generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de Zyloric por vía oral, pero disminuyen rápidamente y apenas pueden detectarse al cabo de 6 horas. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol generalmente aparecen 3-5 horas después de la administración por vía oral de Zyloric comprimidos y se mantienen mucho más.

##### Distribución

Alopurinol apenas se une a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, se piensa que las variaciones en la unión a proteínas no alteran el aclaramiento de forma significativa. El volumen de distribución aparente de alopurinol es de, aproximadamente 1,6 l/kg, lo cual sugiere una captación relativamente alta por los tejidos. No se han recogido las concentraciones tisulares de alopurinol en humanos, pero es probable que alopurinol

y oxipurinol estén presentes a las concentraciones más altas en el hígado y en la mucosa intestinal donde la actividad de la xantina oxidasa es elevada.

#### Metabolismo

El principal metabolito del alopurinol es el oxipurinol. Otros metabolitos de alopurinol incluyen alopurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

#### Eliminación

Aproximadamente un 20% del alopurinol ingerido se excreta con las heces. La eliminación de alopurinol tiene lugar principalmente por conversión metabólica a oxipurinol mediante la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa, excretándose menos de un 10% del fármaco inalterado en orina.

Alopurinol presenta una semivida plasmática de 0.5 a 1.5 horas.

Oxipurinol es un inhibidor menos potente de la xantina oxidasa que alopurinol, pero la semivida plasmática de oxipurinol es bastante más prolongada oscilando entre 13 y 30 horas en el hombre. Por lo tanto, se mantiene la inhibición eficaz de la xantina oxidasa durante un periodo de 24 horas con una sola dosis diaria de Zyloric. Los pacientes con función renal normal acumularán gradualmente oxipurinol hasta que se alcance la concentración en estado de equilibrio. Tales pacientes, tomando 300 mg de alopurinol al día presentarán generalmente concentraciones plasmáticas de oxipurinol de 5-10mg/litro

Oxipurinol se elimina inalterado por orina pero presenta una prolongada semivida de eliminación ya que sufre reabsorción tubular. Los valores registrados para la semivida de eliminación oscilan entre 13,6 y 29 horas. Las grandes discrepancias en estos valores pueden deberse a variaciones en el diseño del estudio y/o aclaramiento de creatinina en los pacientes.

#### Grupos especiales de población

##### *Pacientes con insuficiencia renal.*

El aclaramiento de alopurinol y oxipurinol está muy reducido en pacientes con pobre función renal, lo que conduce a niveles plasmáticos más elevados en tratamiento crónico. Los pacientes con alteración renal con valores de aclaramiento de creatinina entre 10 y 20 ml/min mostraron concentraciones plasmáticas de oxipurinol de, aproximadamente, 30 mg/l tras tratamiento prolongado con 300 mg de alopurinol al día. Esta es aproximadamente la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en pacientes con función renal normal. En consecuencia, se requiere una reducción de dosis de Zyloric en pacientes con insuficiencia renal.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es probable que se altere la cinética del fármaco si no es por deterioro de la función renal (ver Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Mutagenicidad

Estudios citogenéticos han demostrado que alopurinol no induce aberraciones cromosómicas en células sanguíneas humanas, *in vitro* a concentraciones superiores a 100 µg/ml e *in vivo* hasta dosis de 600 mg/día durante una media de 40 meses.

Resultados de estudios bioquímicos o citológicos sugieren fuertemente que alopurinol no tiene efectos deletéreos sobre el ADN en cualquier estadio del ciclo celular y no es mutagénico.

#### Carcinogenicidad

No se ha encontrado evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas tratadas con alopurinol durante 2 años.

#### Teratogenicidad

Aparecieron anomalías fetales en un estudio en ratones tratados intraperitonealmente con dosis de 50 ó 100 mg/kg los días 10 ó 13 de gestación. Sin embargo, no se observaron alteraciones en un estudio similar en ratas con una dosis de 120 mg/kg el día 12 de gestación. No se produjeron efectos teratógenos en estudios con dosis altas de alopurinol por vía oral en ratones hasta 100 mg/kg/día, ratas hasta 200 mg/kg/día y conejos hasta 150 mg/kg/día durante los días 8 hasta 16 de gestación.

Un estudio *in vitro* empleando glándulas salivares de feto de ratón en cultivo para detectar embriotoxicidad indicó que no cabe esperar que alopurinol cause embriotoxicidad sin causar también toxicidad materna.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa (monohidrato)  
Almidón de maíz  
Povidona  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Zyloric 100 mg comprimidos: blíster PVC/Aluminio. Envases conteniendo 25 y 100 comprimidos.  
Zyloric 300 mg comprimidos: blíster PVC/Aluminio. Envase conteniendo 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Faes Farma , S.A.  
Máximo Aguirre, 14  
48940-Leioa (Bizkaia)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zyloric 100 mg comprimidos, N° Reg.: 43.775  
Zyloric 300 mg comprimidos, N° Reg.: 56.360

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Zyloric 100 mg comprimidos: 03-12-66

Zyloric 300 mg comprimidos: 03-03-84

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>