FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Pensa 100 mg comprimidos EFG
Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Alopurinol Pensa 100 mg comprimidos EFG contiene 100 mg de alopurinol.

Cada comprimido de Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG contiene 300 mg de alopurinol.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido de Alopurinol Pensa 100 mg comprimidos EFG contiene 61,10 mg de lactosa.
Cada comprimido de Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG contiene 183,30 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alopurinol pensa 100 mg comprimidos EFG: comprimido circular, de color blanco, de aproximadamente 8 mm de diámetro.
Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG: comprimido circular, de color blanco, anónimo por una cara y ranurado por la otra, de aproximadamente 12 mm de diámetro. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alopurinol se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos.

Alopurinol está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos, y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Estas manifestaciones se producen en:

- Gota idiopática.
- Litiasis por ácido úrico.
- Nefropatía aguda por ácido úrico.
- Enfermedad neoplásica y 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.
    - Fosforribosilpirofosfatoamidotransferasa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Adenina fosforribosiltransferasa.
- Glutation reductasa.
- Glutamato deshidrogenasa.

Alopurinol está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-hidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa.

Alopurinol está también indicado para el 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.

4.2. Posología y forma de administración

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 a los intervalos adecuados.

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

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

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.

Población pediatrica
En niños y adolescentes menores de 15 años la dosis recomendada es de 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Uso en pacientes de edad avanzada
En ausencia de datos específicos, 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.

Insuficiencia renal
Como alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, 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. 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 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 se dispone de instalaciones, se deberá controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 micromol/litro (15,5 microgramos/ml).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de alopurinol 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 alteración 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 alopurinol 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 alopurinol en el rango menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología han comprometido la función renal, se debe seguir la advertencia incluida en el apartado "Dosis recomendada en casos de diálisis renal".

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alopurinol se deberá 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 Sección 4.8, Trastornos del sistema inmunológico).

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

En el caso de que se produzcan recidivas, se deberá suspender definitivamente la administración de alopurinol, 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 deberá 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 debe utilizarse con cuidado en pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardiaca, por ejemplo con diuréticos o Inhibidores de la ECA, ya que pueden presentar alteraciones concurrentes en la función renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La hiperuricemia asintomática *per se* no es una indicación de alopurinol. Las modificaciones en la dieta y en la ingesta de líquidos, junto con el control de la causa subyacente, pueden corregir la alteración clínica. Si otras situaciones sugieren la necesidad de tratamiento con alopurinol, 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 seccion 4.2 Insuficiencia renal).
Alopurinol se deberá interrumpir inmediata y permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al principio activo.

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

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 debe llevarse 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 Alopurinol.

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 alopurinol debe ser suspendido.

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

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de alopurinol, éste 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. No se ha establecido el uso de genotipos como una herramienta de decisión sobre el tratamiento con alopurinol.
Debe considerarse la detección del alelo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia d 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 debe iniciarse 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Ataques agudos de gota
El tratamiento con alopurinol no 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 alopurinol, 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 (0,5 mg 3 veces al día),durante al menos un mes. Debe consultarse la literatura para obtener detalles sobre dosis adecuadas, precauciones y advertencias.

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

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 puede, 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 alopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que queden retenidos en el uréter.
En el tratamiento de la gota renal y cálculos de ácido úrico, el volumen de orina producido debe ser al menos de 2 litros al día y el pH urinario debe estar en el rango 6.4- 6.8.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 se administra 6-mercaptopurina o azatioprina junto 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).

Arabinósido de adenina (Vidarabina)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 Alopurinol Pensa, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

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

Anticoagulantes cumarínicos
No hay evidencias de interacciones entre alopurinol y cumarinas bajo condiciones experimentales. Sin embargo, 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 puede explicarse 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.

Citostáticos
En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Por lo tanto, se deben realizar controles hematológicos periódicos.

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

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.

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

Ciclosporina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Algunos informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con alopurinol. Deberá considerarse la posibilidad de un aumento de la toxicidad de ciclosporina si los fármacos son administrados conjuntamente.

Didanosina
En voluntarios sanos y pacientes VIH que reciben didanosina, las C_{max} 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.

Captopril
Con la administración concomitante de alopurinol y captopril, el riesgo de reacciones cutáneas puede ser elevado, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y fertilidad
No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de alopurinol en el embarazo en humanos. Estudios de toxicidad reproductiva en animales muestran resultados contradictorios.

Un estudio realizado en ratones que recibieron dosis altas por vía intraperitoneal en los días 10 ó 13 del periodo de gravidez demostró la aparición de alteraciones fetales pero los estudios realizados en ratones, ratas y conejos a los que se administró dosis altas por vía oral durante los días 8 a 16, pusieron de manifiesto la ausencia de efectos secundarios.

Sólo debe usarse 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.

Algunos informes indican que alopurinol y oxipurinol se excretan por leche materna. Se han detectado concentraciones de alopurinol de 1,4 mg/L y oxipurinol 53,7 mg/L en leche materna de una mujer que tomó Alopurinol comprimidos 300 mg/día. Sin embargo, no hay datos con respecto a los efectos del alopurinol o de sus metabolitos en lactantes.

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 alopurinol no afecta adversamente su comportamiento.

4.8. Reacciones adversas

Para este medicamento no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy frecuentes: ≥1/10.
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10.
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100.
Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000.
Muy raras: <1/10.000.
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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 alteración renal y/o hepática.

Las reacciones adversas identificadas por los servicios de farmacovigilancia tras su comercialización fueron consideradas raras o muy raras.

Infecciones e infestaciones
- Muy rara: furunculosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
- Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia.

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.

Exploraciones complementarias
- Frecuente: hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre elevada*

*Los casos de hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre elevada en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles de TSH indicativos de hipotiroidismo subclínico.

Trastornos del sistema inmunológico
- Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad.
- Muy raras: linfadenopatía angioinmunoblástica, reacción anafiláctica.

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 Necrolisis epidérmica tóxica (ver trastornos en la piel y tejidos subcutáneos). 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.

Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Muy raras: diabetes mellitus, hiperlipemia.

Trastornos psiquiátricos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Muy raras: depresión.

Trastornos del sistema nervioso
- Muy raras: coma, parálisis, ataxia, neuropatía, parestesias, somnolencia, cefalea, alteración en el gusto.
- Frecuencia no conocida: meningitis aséptica.

Trastornos oculares
- Muy raras: cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares.

Trastornos del oído y del laberinto
- Muy raras: vértigo.

Trastornos cardíacos
- Muy raras: angina, bradicardia.

Trastornos vasculares
- Muy raras: hipertensión.

Trastornos gastrointestinales
- Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea.
- Muy raras: hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales.

Trastornos hepatobiliares
- Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de funcionalidad hepática.
- Raras: Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa).

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Frecuentes: erupción cutánea (Rash).
- Muy raras: angioedema, erupciones cutáneas de índole medicamentosa, alopecia, decoloración del cabello.
- Frecuencia no conocida: Reacción liquenoide a fármaco.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Son las reacciones 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. Alopurinol debe suspenderse inmediatamente cuando aparezcan estas reacciones. Tras la recuperación de reacciones leves, puede re-introducirse alopurinol a dosis pequeñas (ej. 50 mg/día) y aumentarlas gradualmente. Si se repite la erupción, alopurinol debe retirarse permanentemente.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
- Muy rara: Dolor muscular

Trastornos renales y urinarios
- Muy raras: hematuria, uremia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
- Muy raras: infertilidad masculina, disfunción eréctil, ginecomastia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Muy raras: edema, malestar general, astenia, fiebre.

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

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.

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 alopurinol comprimidos 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: Inhibidores de la producción de ácido úrico.
Código ATC: M04AA01.

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 xantinoxidasa, 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 hipoxantin-guaninfosforribosiltransferasa.

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%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los niveles plasmáticos máximos de alopurinol generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de alopurinol 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 Alopurinol 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 alopurinol. 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

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 alopurinol en pacientes con alteración 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 alteración renal).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 realizado 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, croscarmelosa sódica, povidona K-30, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alopurinol Pensa 100 mg comprimidos EFG: Blister PVC/aluminio. Envases conteniendo 25 y 100 comprimidos.

Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG: Blister PVC/aluminio. Envase conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alopurinol Pensa 100 mg comprimidos EFG: 63.481
Alopurinol Pensa 300 mg comprimidos EFG: 63.482

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

Fecha de la autorización: octubre 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios