FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Bluefish 100 mg comprimidos EFG
Alopurinol Bluefish 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Alopurinol Bluefish 100 mg contiene 100 mg de alopurinol.
Cada comprimido de Alopurinol Bluefish 300 mg contiene 300 mg de alopurinol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Alopurinol Bluefish 100 mg comprimidos contiene 37,26 mg de lactosa monohidrato.
Alopurinol Bluefish 300 mg comprimidos contiene 111,80 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alopurinol Bluefish 100 mg son comprimidos blancos o blanquecinos, planos, redondos, ranurados, marcados por una cara con "I" y "56" a cada lado de la ranura y sin marcar por la otra cara.

Alopurinol Bluefish 300 mg son comprimidos blancos o blanquecinos, planos, redondos, ranurados, marcados por una cara con "I" y "57" a cada lado de la ranura y sin marcar por la otra cara.

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 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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-dihidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosil-transferasa.

Alopurinol está 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

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.

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.

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 los 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.

El siguiente programa puede servir como guía para ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina	**Dosis**
> 20 ml/min	dosis normal
10-20 ml/min	100-200 mg al día
< 10 ml/min	100 mg/día o intervalos de dosis más largos

Niños menores de 15 años:
10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios repartidas en 3 dosis. 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. Recomendaciones de dosificación en trastornos renales (ver sección 4.4).

Dosis recomendada en alteración de la función renal:
Como el 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 µmol/litro (15,2 µg/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 deberá considerar la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de Alopurinol Bluefish comprimidos 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.

Dosis recomendada en alteración de la función 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 deberá mantener la dosis de Alopurinol 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 apartado "Dosis recomendada en los casos de alteración 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).

4.3. Contraindicaciones

Alopurinol 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

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 trastornos del sistema inmunológico).

Los corticoides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

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, ésta puede revertir tras la interrupción del tratamiento con alopurinol.

Se deberá considerar la reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.

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 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 Dosis recomendada en casos de alteración renal).

Alopurinol se deberá interrumpir inmediata y permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

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 debería comenzar hasta que el ataque agudo de gota haya pasado completamente, ya que se podría 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 el ataque agudo se trate 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 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 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.

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)/Necrólisis 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 corticosteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 e 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 deberá 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 de alopurinol, 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. Si el paciente sabe que es portador de HLA-B * 5801, el uso de alopurinol puede considerarse si 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 inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.

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 de este alelo es alta. Además, el riesgo de padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar 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.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH)(>5,5 µIU/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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Citostáticos

MEDICAMENTO ANULADO

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

En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej, ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas se 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 es conveniente dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.

6-mercaptopurina y azatioprina
Azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina, que se inactiva por acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatioprina 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).

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa y contrarresta la inactivación metabólica de la azatioprina y 6-mercaptopurina. Las concentraciones séricas de estos medicamentos pueden alcanzar niveles tóxicos a menos que se lleve a cabo una reducción de la dosis.

(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 alopurinol comprimidos, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

Clorpropamida
Si se administra alopurinol comprimidos concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal está disminuida, 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
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 puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.

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 (hidrocluro de mustina) 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. 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 Cmax 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. Generalmente no se recomienda la co-administración de estos 2 medicamentos. Si el uso concomitante es inevitable, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina, y los pacientes deben ser controlados.

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

Fertilidad y embarazo
No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de alopurinol comprimidos 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con alopurinol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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 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:
Muy frecuente: ≥ 1/10;
Frecuente: ≥ 1/100 < 1/10
Poco frecuente: ≥ 1/1.000, < 1/100;
Raras: ≥ 1/10.000, < 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.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones
Muy raras: Furunculosis

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Muy raras: Agranulocitosis, granulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia y aplasia pura de células rojas

En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplástica, 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.

Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad
Muy raras: Linfadenopatía angioinmunoblástica, reacción anafiláctica

Raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad serias, asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia incluyendo 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, colangitis aguda,

MEDICAMENTO ANULADO

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

cálculos de xantina y muy raramente, convulsiones. Muy raramente se ha informado de shock anafiláctico. Si estas reacciones ocurren, en cualquier momento durante el tratamiento, alopurinol debe retirarse inmediatamente y permanentemente.

Los corticoides pueden ser beneficiosos en la superación de las reacciones de hipersensibilidad de la piel. Cuando aparecen reacciones de hipersensibilidad generalizadas, normalmente hay presente un trastorno renal y/o hepático sobre todo cuando el resultado ha sido fatal. Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Esta parece ser reversible con la retirada de alopurinol.

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, alopurinol debe interrumpirse de forma inmediata y permanente.
Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizadas, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.

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

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, parestesias, somnolencia, cefalea, alteración en el gusto
No conocida: Meningitis aséptica
Trastornos oculares
Muy raras: Cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares

Trastornos del oído y del laberinto
Muy raras: Vértigo

Trastornos cardiacos
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

En los primeros estudios clínicos se informó de náuseas y vómitos. Para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal, alopurinol debe tomarse después de una comida.

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

MEDICAMENTO ANULADO

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

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, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)
No conocida: Reacción liquenoide a fármaco
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, otros 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
Rara: Urolitiasis
Muy raras: Hematuria y uremia

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 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).

Exploraciones complementarias
Frecuentes: aumento de la hormona estimulante del tiroides (THS)*
*Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles de TSH 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: https://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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Tratamiento:
La absorción masiva de alopurinol 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: Alopurinol. 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 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%.

Los niveles plasmáticos máximos de alopurinol generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de alopurinol comprimidos 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 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 o Biotransformación

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

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 comprimidos. 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 alteración 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 comprimidos 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).

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/días 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 anormalidades 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Un estudio *in vitro* empleando glándulas salivares de feto de ratón en cultivo para detectar embriotoxicidad indicó que no cabe esperar que el 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

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alopurinol Bluefish 100 mg: Blíster PVC-Aluminio. Envases conteniendo 25 y 100 comprimidos.
Alopurinol Bluefish 300 mg: Blíster PVC-Aluminio. Envase conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ALOPURINOL BLUEFISH 100 MG COMPRIMIDOS EFG: 81287
ALOPURINOL BLUEFISH 300 MG COMPRIMIDOS EFG: 81288

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

Octubre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 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

MEDICAMENTO ANULADO

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

MEDICAMENTO ANULADO