FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Tarbis 100 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de alopurinol.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 50,45 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos de 7,80 mm x 3,6 mm, de color blanco a blanquecino, grabados con una "U" y un "5" en un lado y una línea ranurada con una "H" en el otro lado.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
- Hiperuricemia con niveles de ácido úrico sérico en un rango de 500 micromoles/l (8,5 mg/100 ml) y sobre todo, cuando las medidas dietéticas no son suficientes
- Condiciones clínicas en las que puede producirse el depósito de urato/ácido úrico, en particular gota idiopática, nefropatía aguda por ácido úrico
- Disolución y prevención de la formación de cálculos de oxalato de calcio con hiperuricemia concomitante
- Hiperuricemia secundaria de diferentes orígenes

Niños y adolescentes menores de 15 años
- Hiperuricemia secundaria de diferentes orígenes
- Nefropatía por ácido úrico durante el tratamiento de la leucemia
- Trastornos de deficiencia hereditaria de enzimas: síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia total o parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) y deficiencia de adenina fosforribosil transferasa

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
Dependiendo de los niveles séricos de ácido úrico, se deben tomar de 100 a 300 mg de alopurinol al día.

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 debe tener especial precaución si la función renal es deficiente.

En algunos casos, la dosis puede aumentarse a 600 mg hasta 800 mg de alopurinol diarios. Para ello, deben considerarse los niveles de oxipurinol sérico, ya que no deben superar un valor de 15 µg/ml (100 micromoles).

La dosis máxima diaria es de 800 mg de alopurinol.

Para una mejor tolerancia, no deben tomarse más de 300 mg de alopurinol como dosis única. En caso de que la dosis diaria supere los 300 mg de alopurinol y se manifieste intolerancia gastrointestinal, puede ser apropiado un régimen de dosis dividida.

Se recomienda tomar los comprimidos después de una comida para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No existe ninguna recomendación de dosis específica, deberá usarse la dosificación más baja que produzca una reducción de uratos satisfactoria. Se debe prestar especial atención a los consejos de la "sección 4.2 Insuficiencia renal" y la sección 4.4.

Insuficiencia renal
El deterioro de la función renal sin un ajuste de la dosis puede provocar una sobredosis, ya que el alopurinol y sus metabolitos se excretan por los riñones.

Para reducir el riesgo, se debe ajustar la dosis recomendada. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar no más de 100 mg de alopurinol al día o utilizar dosis únicas de 100 mg a intervalos superiores a un día. La dosis administrada solo debe aumentarse si la respuesta al tratamiento es insuficiente. Se deben controlar los niveles de oxipurinol sérico y los niveles no deben exceder 15,2 µg / ml.

El siguiente esquema puede servir de orientación sobre los ajustes de dosis en la insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina (valor normal 60 a 120 ml/min)	Dosis con función renal reducida
> 20 ml/min	Dosis normal
10–20 ml/min	100 mg–200 mg por día
< 10 ml/min	100 mg/día o intervalos más largos

En caso de hemodiálisis, pueden administrarse de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada tratamiento (es decir, dos o tres veces por semana).

Insuficiencia hepática

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

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis, de manera similar a lo que se recomienda en pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática durante las primeras etapas de la terapia.

Población pediátrica menor de 15 años
La dosis diaria es de 10 mg/kg de peso corporal hasta un máximo de 400 mg/día, dividida en tres dosis.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento depende de la enfermedad subyacente. Para prevenir la formación de cálculos de oxalato de calcio y ácido úrico, así como en la hiperuricemia primaria y la gota, se requiere una terapia a largo plazo en la mayoría de los casos. En caso de hiperuricemia secundaria, se recomienda un tratamiento temporal según la duración de los valores aumentados de ácido úrico.

Método de administración
Vía oral.
Los comprimidos deben tomarse una vez al día con mucho líquido

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

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

De acuerdo con las recomendaciones de la literatura más reciente, con un nivel de ácido úrico sérico inferior a 506 micromoles/l, equivalente a 8,5 mg/100 ml, la terapia con medicamentos es prescindible, siempre que se cumplan los requisitos dietéticos y no haya daño renal.
Deben evitarse los alimentos con alto contenido de purina, como las carnes de órganos como el hígado, las mollejas, el riñón, el cerebro, el corazón y la lengua, así como el concentrado de carne, y el alcohol, especialmente la cerveza, como la guanosina, un ribonucleósido que aumenta significativamente los niveles de ácido úrico.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, erupciones cutáneas, el tratamiento con alopurinol debe detenerse inmediatamente.

Síndrome de hipersensibilidad (DRESS), SSJ y NET
Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, entre ellas el exantema maculopapular, el síndrome de hipersensibilidad (también conocido como DRESS - reacción a medicamentos, con eosinofilia y síntomas sistémicos), así como reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones de hipersensibilidad y vigilar de cerca la aparición de reacciones cutáneas. Existe un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en las primeras semanas de tratamiento.
Si en cualquier momento del tratamiento se presentan signos y síntomas de SSJ o NET (como un exantema progresivo con ampollas o lesiones mucosas concomitantes), alopurinol debe ser retirado inmediatamente.
La progresión de las reacciones de hipersensibilidad depende en gran medida del diagnóstico precoz y de la

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

retirada inmediata de cualquier medicamento sospechoso, es decir, la retirada temprana del medicamento mejora el pronóstico. No se debe reanudar el tratamiento en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones cutáneas de hipersensibilidad.

Alelo HLA-B*5801

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad relacionado con alopurinol y el SSJ/NET. La frecuencia del alelo HLA-B*5801 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas: hasta un 20% en la población china Han, 8-15% en la tailandesa, alrededor del 12% en la población coreana y 1-2% en los individuos de origen japonés o europeo. Se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas de detección de 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, la enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible para los pacientes de ascendencia china, tailandesa o coreana de Han, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si estos superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento. El uso de la determinación del genotipo no se ha establecido en otras poblaciones de pacientes. Si el paciente sabe que es portador de HLA-B*5801, especialmente en aquellos pacientes de ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y se considere que los beneficios superan el riesgo. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad (DRESS) o SSJ/NET y se debe informar al paciente de la necesidad de suspender el tratamiento inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.

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

Insuficiencia renal o hepatica

Se requiere vigilancia adicional en los pacientes con insuficiencia renal o hepática o con trastornos hematopoyéticos preexistentes. En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, deben seguirse las dosis recomendadas (ver sección 4.2).

Especialmente los pacientes en tratamiento por hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden presentar simultáneamente insuficiencia renal, por lo que debe utilizarse alopurinol con cuidado en este grupo (ver sección 4.5).

En caso de nefropatía por ácido úrico u otras patologías que afecten a la función renal, la dosis debe ajustarse en consecuencia (ver sección 4.2).

Para evitar un aumento de la concentración de ácido úrico en el suero o en la orina (por ejemplo, la radiación y la quimioterapia de las neoplasias, así como el síndrome de Lesch-Nyhan) se debe asegurar una hidratación adecuada junto con la toma de alopurinol para lograr una diuresis suficiente. Además, la alcalización de la orina para mejorar la solubilidad del urato/ácido úrico, permite una mayor excreción de estas sustancias con la orina.

Ataques agudos de gota

El tratamiento con alopurinol no debe iniciarse hasta que el ataque agudo de gota haya desaparecido por completo. En las etapas iniciales del tratamiento con alopurinol puede precipitarse un ataque agudo de gota, ya que pueden movilizarse depósitos más grandes de ácido úrico. Por lo tanto, es aconsejable administrar como profilaxis un medicamento antiinflamatorio adecuado o colchicina concomitantemente durante las primeras 4 semanas de tratamiento.

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

Papel del ácido úrico en la litiasis renal
Una terapia adecuada con alopurinol conducirá a la disolución de grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la remota posibilidad de impactación en el uréter.
Al tratar la gota y los cálculos de ácido úrico, la cantidad de orina debe ser de al menos 2 litros por día.

Trastornos tiroideos
Se ha observado un aumento de los valores de 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.

Alopurinol Tarbis contiene lactosa
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

Probenecid
Alopurinol retrasa la eliminación.

Probenecid, benzbromarona, sulfinpirazona o altas dosis de salicilatos
La excreción de alopurinol aumenta con la administración concomitante de medicamentos con actividad uricosúrica.

Esto puede disminuir la actividad terapéutica de alopurinol, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

6-Mercaptopurina y azatioprina
La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran 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 una 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).

Ampicilina ó amoxicilina
Se ha descrito un aumento en la frecuencia de reacciones alérgicas (erupciones cutáneas) entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concomitantemente con alopurinol. Por lo tanto, se recomienda que se utilice alguna alternativa disponible en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con alopurinol.

Anticoagulantes cumarínicos

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

El efecto puede incrementarse cuando se administran conjuntamente con alopurinol. Por tanto, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente, con respecto a su coagulación sanguínea, y si es necesario, puede llevarse a cabo una reducción de la dosis del anticoagulante cumarínico.

Clorpropamida
Si se administra alopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal está disminuida, puede incrementarse el riesgo de actividad hipoglucémica prolongada lo que requiere una reducción de la dosis.

Teofilina
Alopurinol a dosis elevadas inhibe el metabolismo de teofilina. Los niveles de teofilina deben ser monitorizados en pacientes que estén empeando la terapia con alopurinol o aumentando la dosis de este.

Citostáticos
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.

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

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.

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

Didanosina
Alopurinol, cuando es administrado concomitantemente con didanosina, puede incrementar la exposición a esta, y por lo tanto, los efectos adversos asociados a didanosina, ya que la xantina oxidasa participa en el metabolismo de didanosina. Se deben monitorizar estrechamente a los pacientes debido a los efectos adversos asociados a didanosina.

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.

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

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

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)
Se ha notificado un aumento de la hipersensibilidad cuando se administra alopurinol con inhibidores de la ECA, como captopril, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay experiencia suficiente acerca de la seguridad del uso de alopurinol en el embarazo en humanos. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).
Dado que alopurinol interactúa con el metabolismo de las purinas y que aún no se ha definido el riesgo potencial para los seres humanos, alopurinol solo debe utilizarse en el embarazo cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el niño. Se debe realizar una ecografía durante el primer trimestre de un embarazo accidental para confirmar un desarrollo fetal normal

Lactancia
Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan en la leche materna humana. Se debe decidir si se suspende la lactancia o se interrumpe/se abstiene de la terapia 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

Alopurinol tiene una influencia moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Puesto que se han descrito reacciones adversas como vértigo, somnolencia y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes deberán tener precaución antes de conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén convencidos de que alopurinol no afecta negativamente su comportamiento.

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes (≥ 1/10);
Frecuentes (>1/100 y <1/10);
Poco frecuentes (≥1/1.000 y ≤1/100);
Raras (≥1/10.000 y ≤1/1.000);
Muy raras (<1/10.000).

La incidencia de reacciones adversas es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática y si se está tomando de forma concomitante ampicilina ó amoxicilina.

Clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Muy rara	En algunos casos se ha notificado furunculosis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Muy rara	El linfoma angioinmunoblástico de células T se ha descrito muy raramente y parece ser reversible con la retirada del alopurinol.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Muy rara: Agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica En raras ocasiones, se han recibido casos de agranulocitosis, trombocitopenia 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. Se han notificado algunos casos de alteraciones en el recuento sanguíneo, como leucopenia, leucocitosis y eosinofilia.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	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, 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 (ver sección 4.4). 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.
	Muy rara	Reacción anafiláctica Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ó necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4). Se han notificado algunos casos de edema de Quincke
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Diabetes mellitus, hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara	Parestesia, coma, parálisis, ataxia, neuritis, cefalea, neuropatía, disgeusia, somnolencia
	Desconocida	Meningitis aséptica
Trastornos oculares	Muy rara	Cataratas, degeneración macular, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara	Vértigo
Trastornos cardiacos	Muy rara	Angina de pecho, bradycardia
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Puede aparecer vómitos, náuseas y diarrea. Especialmente en pacientes con estómago sensible, esta reacción puede evitarse tomando alopurinol después de las comidas con una ingesta suficiente de agua.
	Muy rara	Hematemesis, esteatorrea, estomatitis.
	Desconocida	Hemorragias gastrointestinales
Trastornos hepatobiliares	Rara	Se ha comunicado rara vez, disfunción hepática que

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

		va desde pruebas de función hepática anormal asintomática hasta hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia (aproximadamente un 4%) y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo. Alopurinol debe interrumpirse inmediatamente en caso de que se produzcan tales 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. Si la erupción reaparece, se debe interrupir permanentemente el tratamiento con alopurinol ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 4.8 *Trastornos del sistema inmunológico y sección 4.4).* Además, en algunos casos las reacciones de hipersensibilidad estaban relacionadas con fiebre, reacciones cutáneas, escalofríos y dolores articulares, disfunción hepática (aumento reversible de las transaminasas y las fosfatasas alcalinas), colangitis aguda y cálculos de xantina.
	Muy rara	Se ha comunicado angioedema y shock anafiláctico agudo. Se han notificado algunos casos de alopecia y cambios de color en el pelo.
	Desconocida	Reacción liquenoide a farmaco
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Muy rara	Algunos casos de dolor muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	En algunos casos se ha notificado azotemia, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	En algunos casos se ha notificado infertilidad, impotencia, gynecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy rara	En algunos casos se ha notificado malestar general, edema, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la hormona estimulante del tiroides.** 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 indicativos de hipotiroidismo subclínico.

En las primeras etapas del tratamiento con alopurinol, puede precipitarse un ataque agudo de artritis gotosa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

Los síntomas y signos incluyeron náuseas, vómitos, diarrea y mareo en pacientes que habían ingerido 20 g de alopurinol. Se ha informado de la ingestión de hasta 22,5 g de alopurinol sin efectos adversos.

Se han recibido casos de pacientes con una función renal deteriorada que toman de forma crónica alopurinol 200 mg a 400 mg diarios y que presentan signos graves de intoxicación consistentes en reacciones cutáneas, fiebre, hepatitis, eosinofilia y deterioro de la función renal.

Si se sospecha de una sobredosis de alopurinol, especialmente cuando se toma de forma concomitante con 6-mercaptopurina y/o azatioprina, se deben iniciar medidas adecuadas para disminuir la absorción y facilitar la excreción de alopurinol y sus metabolitos. Se recomienda una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima y, de ser necesario, la hemodiálisis. No se conoce ningún antídoto especial.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antigotosos; Preparados que inhiben la producción de ácido úrico.
Código ATC: M04AA01

Mecanismo de acción
Alopurinol y su principal metabolito oxipurinol reducen la formación de ácido úrico por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a ácido úrico. Como resultado, se reducen los niveles de ácido úrico y urato en sangre y orina.

Además de inhibir el catabolismo de purinas en algunos pacientes, la biosíntesis de purina de novo se reduce mediante la inhibición de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa.

Además, se observa una reducción de la biosíntesis de purina, frecuentemente aumentada, a un nivel fisiológico normal. La hipoxantina que se acumula durante el tratamiento con alopurinol se metaboliza inmediatamente en monofosfato de inosina y más adelante en monofosfato de adenosina (AMP) y monofosfato de guanosina (GMP). El aumento de los niveles de AMP y GMP provoca una inhibición de la retroalimentación fisiológica de la PRPP-amidotransferasa, la primera enzima de la biosíntesis de purina.

Alopurinol forma un ribonucleótido en bajas cantidades (cantidad en el hígado <0,0001 mmol/l). Esta concentración es demasiado baja para ser farmacológicamente activa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Alopurinol se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. 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 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. No hay absorción gástrica, las mejores condiciones para la absorción se encuentran en el duodeno y el yeyuno superior.

Los niveles séricos máximos de alopurinol de la dosis terapéutica normal de 300 mg están entre 1,0 μg/ml y 2,6 μg/ml, un promedio de 1,8 μg/ml, dependiendo de la extensión y la velocidad de conversión de primer paso a oxipurinol. Los valores correspondientes de oxipurinol están entre 5 μg/ml y 11 μg/ml, un promedio de 8,4 μg/ml.

Bajo condiciones normales con voluntarios, se midieron unos valores plasmáticos máximos de una media de 5,24 μg de oxipurinol/ml después de una dosis única de 300 mg de alopurinol. 24 horas después de la administración oral única de 300 mg de alopurinol, la concentración media de oxipurinol en el plasma fue de 3,78 μg/ml.
Debido a la larga semivida de oxipurinol, la acumulación se produce al inicio del tratamiento. Después de aproximadamente una semana, se alcanza el equilibrio. Las concentraciones plasmáticas al final del intervalo de dosificación no aumentan más en los pacientes con una función renal sana.
Tras la administración crónica a voluntarios de 300 mg de alopurinol en condiciones normales, los niveles plasmáticos de oxipurinol se equilibran aproximadamente 168 horas después del inicio del tratamiento con 300 mg de alopurinol. La concentración de oxipurinol en los sujetos alcanzó un promedio de 9,98 μg/ml. Sin embargo, la variación interindividual de las concentraciones plasmáticas fue elevada.

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
Alopurinol se oxida rápidamente por la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa a oxipurinol (vida media de unas 2 horas). El oxipurinol es también un inhibidor de la xantina oxidasa, pero tiene menos afinidad con la enzima.

Eliminación
Ni alopurinol ni su principal metabolito, oxipurinol, muestran una afinidad pronunciada por las proteínas plasmáticas. La eliminación de alopurinol se realiza principalmente a través de los riñones, y menos del 10% de la sustancia activa sin modificar se excreta en la orina. Aproximadamente el 20% del alopurinol ingerido se excreta en las heces, después de 48 a 72 horas. El oxipurinol se elimina sin cambios en la orina después de la reabsorción tubular.

La semivida de eliminación varía ampliamente entre los distintos individuos. Los valores comunicados de la semivida de eliminación en personas sanas oscilan entre 18 y 43 horas. En los pacientes con una dieta baja en purinas, la semivida de eliminación del oxipurinol alcanza hasta 70 horas. Por otro lado, los pacientes con función renal deficiente tienen una semivida de eliminación aún más prolongada.

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

Este efecto a largo plazo permite la toma de alopurinol una vez al día.

El ácido úrico en forma de microcristales o coloides puede favorecer la cristalización del oxalato de calcio de soluciones supersaturadas (nucleación heterogénea). Los inhibidores de la cristalización, que impiden la formación de cálculos de oxalato de calcio y consisten principalmente en mucopolisacáridos ácidos, se bloquean como resultado de su interferencia con el ácido úrico (incluso en concentraciones de 3 mmol/l). En estos casos, la reducción de la excreción de ácido úrico impide la formación de cálculos de oxalato de calcio.

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 el 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 el 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, la dosis adecuada de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse según las recomendaciones (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En experimentos con animales, la administración a largo plazo de altas dosis de alopurinol dio lugar a la formación de precipitados de xantina, lo que provocó cambios morfológicos en los órganos uriníferos.

Los estudios in vitro e in vivo realizados hasta ahora no han revelado ninguna prueba de potencial mutagénico o carcinógeno.

En estudios con animales, en una de las tres especies (ratones) se produjeron efectos teratogénicos con dosis de 50 mg/kg de peso corporal en el día 10 de la gestación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Crospovidona (Tipo A y B)
Povidona (K 30)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente de PVC-Aluminio conteniendo 25, 30, 50, 90, 100 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
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

Tarbis Farma S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

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/

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