

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol ratiopharm 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300 mg de alopurinol

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos ranurados, blancos, redondos, biconvexos.

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 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 depósitos de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y 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-Nyham.
 - Glucosa-6-fosfatasa incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
 - Fosforribosilpirofosfato sintetasa.
 - Fosforribosilpirofosfato amido-transferasa.
 - Glutación reductasa.
 - Glutamato deshidrogenasa.

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

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

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.

Frecuencia de la dosificación: Alopurinol se puede administrar una vez al día después de las comidas. Se tolera bien, especialmente después de la ingestión 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

> 20 ml/min
10-20 ml/min
< 10 ml/min

Dosis

dosis normal
100-200 mg al día
100 mg/día o intervalos de dosis más largos

Población pediátrica:

Niños menores de 15 años:

10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg al día administrados 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.

Población de edad avanzada:

En ausencia de datos específicos, se deberá usar la dosis menor que produzca 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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Dosis recomendada en alteración de la función renal:

Como Alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco o de sus metabolitos, con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica 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 aclaramientos 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 µM/L (15,2 µg/mL).

Dosis en insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis. Se recomienda realizar pruebas periódicas de función hepática durante las etapas iniciales del tratamiento.

Dosis recomendada en casos de diálisis renal:

Alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 o 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 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.

Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyham:

Se aconseja corregir la hiperuricemia existente 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 oxipurinol, que complica la situación clínica (véase INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

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 interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencia de hipersensibilidad al compuesto. Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal graves.

La hiperuricemia asintomática *per se* no es una indicación de 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 sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (véase Dosis recomendada en casos de alteración renal).

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

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 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 y precauciones y advertencias.

Si pacientes que recibieron alopurinol desarrollan ataques agudos, debe continuarse el tratamiento con la misma dosis, mientras que el ataque agudo se trata con un agente anti-inflamatorio adecuado.

Depósito de xantinas:

En los procesos clínicos en los que la formación de urato está muy aumentada (p. e., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyham, 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 la 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 se 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.

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.

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 Teva, no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad como SSJ/NET asociadas con alopurinol. Se requiere una vigilancia adicional para los signos del síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET y el paciente debe ser informado de la necesidad de suspender el tratamiento inmediatamente y de forma permanente a la primera aparición de los síntomas (ver sección Reacciones adversas).

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. 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 genotipos como una herramienta de decisión sobre el tratamiento con alopurinol.

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 inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.

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

Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH)($>5,5\mu\text{IU/ml}$) 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.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal deben usarse dosis reducidas. Pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden tener algún deterioro de la función renal y alopurinol debe usarse con precaución en este grupo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

6-mercaptopurina y azatiopurina:

Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatiopurina por vía oral junto con Alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatiopurina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa y contrarresta la inactivación metabólica de la azatiopurina 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.

Arabinósido de adenina:

La evidencia sugiere que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de Alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilarlo más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

Salicilatos y agentes uricosúricos:

El 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 del Alopurinol, pero es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

Clorpropamida:

Si se administra Alopurinol simultáneamente con clorpropamida cuando la función renal es escasa, puede haber un riesgo aumentado de actividad hipoglucémica prolongada.

Anticoagulantes cumarínicos:

Se han notificado casos raros de aumento de los efectos de warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran junto con alopurinol, por lo tanto, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.

Fenitoína:

Alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de Fenitoína, pero no se ha demostrado el significado clínico de esto.

Teofilina:

Se ha descrito inhibición del metabolismo de teofilina. El mecanismo de interacción puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos. Deben vigilarse los niveles de teofilina en pacientes que estén empezando o aumentando el tratamiento con alopurinol.

Ampicilina/Amoxicilina:

Se ha descrito un aumento en la frecuencia de erupción 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, procarbazona, mecloretamina:

Se ha descrito aumento en la supresión de médula ósea por ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos entre pacientes con enfermedad neoplásica (distinta de leucemia) en presencia de alopurinol. Sin embargo, en un estudio controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloretamina (clorometina hidrocloreuro) 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 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. 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.

Citostáticos

En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de Alopurinol en el embarazo, aunque se ha utilizado ampliamente durante años sin consecuencias clínicas aparentes. 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 período de gravidez, demostró la aparición de alteraciones fetales; pero los estudios realizados en ratones, ratas y conejos, a los que se administraron dosis altas por vía oral durante los días 8 a 16, pusieron de manifiesto la ausencia de efectos secundarios.

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

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que se han descrito reacciones adversas tales como vértigo, somnolencia y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes no deberán conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén seguros de que 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. Las reacciones adversas identificadas mediante la vigilancia post-comercialización, fueron consideradas raras o muy raras.

Las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Furunculosis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy rara: 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 aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo que refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad

Muy rara: 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, 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 ratiopharm 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.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy rara: Diabetes mellitus, hiperlipidemia

Trastornos psiquiátricos

Muy rara: Depresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy rara: Coma, parálisis, ataxia, neuropatía, parestesia, somnolencia, cefalea, alteración en el gusto

Trastornos oculares

Muy rara: Cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares

Trastornos del oído y del laberinto

Muy rara: Vértigo

Trastornos cardiacos

Muy rara: Angina, bradicardia

Trastornos vasculares

Muy rara: Hipertensión

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Vómitos, náuseas, diarrea

Muy rara: 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 frecuente: Aumentos asintomáticos en las pruebas de funcionalidad hepática
Rara: Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción
Muy rara: Erupciones cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), angioedema, exantema, alopecia, decoloración del cabello.

Las reacciones cutáneas son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden ser de 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 han comunicado casos de angioedema con o sin signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad más generalizada.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy rara: Dolor muscular

Trastornos renales y urinarios

Rara: Urolitiasis
Muy rara: Hematuria, uremia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: Infertilidad masculina, disfunción erectil, ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy rara: 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:

Frecuente: Aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH)*

*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://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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.

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 simultáneamente 6-mercaptopurina o azatiopurina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de Alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá dializar al paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Alopurinol y su principal metabolito, oxipurinol, disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. 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 hipoxantinguanilfosforribosiltransferasa. Otros metabolitos de Alopurinol incluyen alopurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 aparecen generalmente 1,5 horas después de su administración por vía oral, pero disminuyen rápidamente y apenas pueden detectarse a cabo de 6 horas. Los niveles plasmáticos de oxipurinol aparecen generalmente a las 3 – 5 horas después de la administración por vía oral de Alopurinol y se mantienen durante mucho más tiempo.

Alopurinol apenas se une a las proteínas plasmáticas y, por 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.

Aproximadamente un 20 % de Alopurinol ingerido se excreta por heces. La eliminación de Alopurinol tiene lugar principalmente por conversión metabólica a oxipurinol mediante la xantina oxidasa y aldehído oxidasa, excretándose menos de un 10 % del fármaco inalterado en orina. El Alopurinol presenta una semivida plasmática de 1 a 2 horas.

El oxipurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa menos potente que el Alopurinol, pero la semivida plasmática de éste es bastante más prolongada, oscilando entre 13 y 30 horas en el hombre. Por tanto, se mantiene la inhibición eficaz de la xantina oxidasa durante un período 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 5–10 mg/L.

El 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 o al aclaramiento de creatinina en los pacientes.

Farmacocinética en pacientes con alteración renal:

El aclaramiento de Alopurinol y oxipurinol está muy reducido en pacientes con escasa función renal, lo que conduce a niveles plasmáticos más elevados en tratamiento crónico. Los pacientes con alteración renal con valores de aclaramiento 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 la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en pacientes con función renal normal. En consecuencia, se requiere una reducción de las dosis de Alopurinol en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética en ancianos:

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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Polvo de celulosa
Carboximetilalmidón sódico de patata
Dióxido de silicio
Talco
Gelatina
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC y Aluminio.
Alopurinol ratiopharm 300 mg, comprimidos.
Estuche con 30 comprimidos.

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

ratiopharm España S.A.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Reg: 61.361

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

23 de mayo de 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018