

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Mylan 100 mg comprimidos EFG

Alopurinol Mylan 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de alopurinol

Cada comprimido contiene 300 mg de alopurinol

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido de Alopurinol Mylan 100 mg contiene 48,2 mg de lactosa

Cada comprimido de Alopurinol Mylan 300 mg contiene 145,9 mg de lactosa y 2,6 mg de amarillo ocaso FCF (E110).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Cada comprimido de 100 mg es de color blanco a blanquecino, de aproximadamente 7,5 mm, redondo, biconvexo, sin recubrimiento, con “AL” y “100” separados por una línea marcada en un lado, y plano en el otro.

Cada comprimido de 300 mg es de color melocotón, de aproximadamente 11 mm, redondo, biconvexo, sin recubrimiento, con “AL” y “300” separados por una línea marcada en un lado, y plano en el otro.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alopurinol Mylan está indicado en adultos para:

- Todos las formas de hiperuricemia no controlable con la dieta, incluyendo hiperuricemia secundaria de diferente origen, y en complicaciones clínicas de estados hiperuricémicos, particularmente gota, nefropatía del ácido úrico y para la disolución y prevención de cálculos de ácido úrico.
- El manejo de cálculos mixtos de oxalato cálcico recurrentes en hiperuricemia concurrente, cuando las medidas líquidas, dietéticas y similares han fallado.

Alopurinol Mylan está indicado en niños y adolescentes en:

- Hiperuricemia secundaria de origen diferenciado.
- Nefropatía del ácido úrico durante el tratamiento de leucemia.

Deficiencias enzimáticas hereditarias, Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia total o parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa) y deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes entre 15 y 18 años

Se debe iniciar el tratamiento con alopurinol con dosis bajas, p. ej.: 100 mg/día para reducir el riesgo de reacciones adversas, y aumentarla solo si las concentraciones plasmáticas de uratos respondieran

insatisfactoriamente. Se debe tener especial precaución si la función renal es débil (ver Insuficiencia renal).

De 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves, de 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadamente graves, o de 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

Se pueden administrar hasta 300 mg de alopurinol en una sola dosis. Si la dosis excede los 300 mg, debe repartirse en varias tomas al día.

Si debe utilizarse una dosis basada en mg/kg de peso corporal, se deberán utilizar de 2 a 10 mg por kg de peso corporal y por día.

Población pediátrica

Alopurinol Mylan 100 mg comprimidos: *población pediátrica ≥ 15 kg de peso corporal.*

Alopurinol Mylan 300 mg comprimidos: *contiene amarillo ocaso FCF y no debe administrarse en niños.*

Niños y adolescentes de 6 a 15 años: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios administrados en tres dosis separadas.

La seguridad y eficacia de alopurinol en niños menores de 6 años no se ha establecido. No hay datos disponibles.

El uso en niños raramente está indicado excepto en enfermedades malignas, especialmente en leucemia y en alteraciones enzimáticas específicas, por ejemplo el síndrome de Lesch-Nyhan.

Pacientes de edad avanzada

No existe ninguna recomendación de dosis específica, deberá usarse la dosificación más baja que produzca una reducción de uratos satisfactoria. Consulte el consejo de dosis en “Insuficiencia renal” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y la sección 4.4.

Ataques agudos de gota

Cuando se empieza un tratamiento con alopurinol, la movilización de los precipitados de uratos puede provocar un empeoramiento de los ataques agudos de gota. Por lo tanto, el tratamiento con alopurinol no debe comenzar conjuntamente con un ataque agudo de gota, sino únicamente cuando el ataque haya remitido. Cuando se va a comenzar el tratamiento después de un ataque agudo de gota, se recomienda empezar con una dosis baja (100 mg), con incrementos graduales para evitar el empeoramiento. También se puede administrar un medicamento antiinflamatorio efectivo durante un mes. Si el paciente tratado con alopurinol sufre un ataque agudo de gota, el tratamiento debe continuarse a la misma dosis mientras que el ataque agudo se trate con un agente antiinflamatorio adecuado.

Como alopurinol se usa para reemplazar a agentes uricosúricos, el empeoramiento de los ataques de gota puede evitarse si la preparación uricosúrica utilizada se suspende gradualmente durante un periodo de aproximadamente un mes después de comenzar el tratamiento con alopurinol a una dosis normal.

Insuficiencia renal

Como alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la reducción de la función renal puede conducir a la retención de alopurinol y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. La siguiente tabla puede servir de orientación en adultos:

<u>Aclaramiento de creatinina (valor normal de 60 a 120 ml/min)</u>	<u>Dosis en función renal reducida</u>
>20 ml/min	dosis normal
de 10 a 20 ml/min	De 100 a 200 mg diarios
<10 ml/min	100 mg/día o intervalos más largos

Si hay instalaciones disponibles para monitorizar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, la dosis debe ajustarse para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 micromol/litro (15,2 mg/litro).

Diálisis renal

Alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si se requiere tratamiento con diálisis 2 o 3 veces por semana, se deberá considerar la alternativa de una pauta posológica de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis.

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 una 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 más bajo.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la advertencia incluida en el apartado “Insuficiencia renal”. Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/u oxipurinol, que complica la situación clínica (ver secciones 4.5 y 4.8).

Consejo de monitorización

La dosificación debe ajustarse monitorizando las concentraciones séricas de urato y los niveles de urato urinario/ácido úrico a intervalos apropiados.

Método de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse por vía oral después de las comidas para reducir posibles problemas gastrointestinales.

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

Síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Alopurinol debe ser suspendido inmediatamente tan pronto como aparezca una reupción cutánea u ocurra otra evidencia de hipersensibilidad debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo SSJ y NET (también conocido como reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS) (ver sección 4.8 – Desórdenes del sistema inmunitario y desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo)).

Si la reacción cutánea fue leve, el tratamiento con alopurinol puede ser reinstaurado a una dosis menor, e incrementado gradualmente. Si reaparece la reacción cutánea, el tratamiento con alopurinol debe ser suspendido permanentemente.

Alopurinol puede producir reacciones de hipersensibilidad de distintas formas, incluyendo exantema maculopopular, síndrome de hipersensibilidad (también conocido como DRESS) y SSJ/NET, entre otros. Estas reacciones son diagnósticos clínicos, y su manifestación clínica sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones se producen, en cualquier momento durante el tratamiento con alopurinol, éste debe ser retirado inmediatamente. La reanudación del tratamiento no debe llevarse a cabo en pacientes

con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

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. La insuficiencia renal crónica puede además aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes. Si el paciente sabe que es portador de HLA-B * 5801 (especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana), no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, y el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir *inmediatamente* el tratamiento tras la primera aparición de los síntomas.

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

Insuficiencia renal y hepática

Se deben usar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Existe riesgo acumulativo en pacientes con insuficiente función renal (ver sección 4.2). Pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardiaca, por ejemplo con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden presentar simultáneamente insuficiencia renal, y el alopurinol se debe usar con cuidado en este grupo.

La insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de diuréticos, especialmente tiazidas, se han asociado con una elevación del riesgo de desarrollar SSJ/NET inducidos por alopurinol, así como otras reacciones de hipersensibilidad severas.

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.

Muy raramente se han notificado casos de anemia aplásica con resultado mortal en el tratamiento con alopurinol. La insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo y la posología se debe adaptar a esto (ver sección 4.2). Si aparecen signos/síntomas de daño sanguíneo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con alopurinol.

Ataques agudos de gota

Cuando se empieza un tratamiento con alopurinol, la movilización de la precipitación de uratos puede provocar un empeoramiento de los ataques agudos de gota. Por lo tanto, el tratamiento con alopurinol no debe comenzar conjuntamente con un ataque agudo de gota, si no únicamente cuando el ataque haya pasado.

Al comienzo del tratamiento con alopurinol, así como con agentes uricosúricos, se pueden esperar ataques agudos de artritis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado

o colchicina durante algunos meses. Se debe consultar la literatura para más detalles sobre la dosificación adecuada y las 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.

Precipitación 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 formación reducida de urato durante el tratamiento con alopurinol se acompaña de un incremento relativo de las fracciones xantina e hipoxantina. En estas condiciones, la concentración absoluta de xantina en la orina puede, en casos raros, aumentar y crear depósitos de xantina en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar con una hidratación adecuada mediante la administración de fluidos. La alcalinización de la orina es de suma importancia al tratar las piedras de urato, pero es de menor importancia con las piedras de xantina. Las piedras de xantina han sido encontradas en tejido muscular en pacientes en tratamiento con alopurinol, pero se piensa que la significancia clínica de esto es mínima.

Trastornos tiroideos

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

Cálculos renales de ácido úrico

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.

Alopurinol Mylan contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, prácticamente "exento de sodio".

Alopurinol Mylan 300 mg comprimidos también contiene amarillo oca FCF (agente colorante azoico), puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo oca FCF. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ampicilina/amoxicilina

Se ha descrito un aumento en la frecuencia de rash cutáneo entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concurrentemente con alopurinol en comparación con los pacientes que no reciben ambos medicamentos. 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.

Azatioprina

Alopurinol puede incrementar el efecto de azatioprina al inhibir su metabolismo. Si este medicamento debe ser administrado simultáneamente, la dosis citostática debe reducirse a aproximadamente el 25% de la dosis normal.

Mercaptopurina

Alopurinol puede incrementar el efecto de mercaptopurina al inhibir su metabolismo por la xantina oxidasa. Si este medicamento debe ser administrado simultáneamente, la dosis citostática debe reducirse a aproximadamente el 25% de la dosis normal.

Vidarabina (Arabinósido de adenina)

Los datos disponibles sugieren que el uso concomitante de alopurinol y vidarabina puede incrementar el riesgo de los efectos tóxicos de vidarabina.

Clorpropamida

Si se administra alopurinol 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.

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.

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.

Teofilina

Dosis diarias altas de alopurinol (p. ej.: 600 mg) reducen el aclaramiento de teofilina y, por lo tanto, el control de los niveles de teofilina es aconsejable.

Salicilatos y agentes uricosúricos

Las sustancias que incrementan la secreción de ácido úrico, como probenecid o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción del metabolito activo del alopurinol, oxipurinol, lo que puede disminuir la actividad terapéutica de alopurinol. Esto debe evaluarse en cada caso.

Fenitoína

Alopurinol puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína.

Anticoagulantes cumarínicos

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

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 semi-vida terminal. Debe considerarse la reducción de dosis de didanosina cuando se utiliza de forma concomitante con alopurinol.

Diuréticos

Se ha reportado una interacción entre alopurinol y furosemida que produce un incremento de la concentración sérica de urato y de la concentración plasmática de oxipurinol. Cuando alopurinol es administrado junto con diuréticos, en particular tiazidas, se ha reportado un aumento de la hipersensibilidad, especialmente en casos de insuficiencia renal.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

Se ha reportado un aumento de la hipersensibilidad cuando se administra alopurinol con inhibidores de la ECA, especialmente en casos de insuficiencia renal.

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

Fertilidad

No existen datos del efecto de alopurinol sobre la fertilidad.

Embarazo

No hay, o hay una cantidad limitada de información sobre el uso de alopurinol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva.

Alopurinol solo debe usarse en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura o cuando los beneficios superen a los riesgos.

Lactancia

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan por leche materna. No hay datos sobre los efectos de alopurinol o sus metabolitos en lactantes.

No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia. Se debe decidir entre interrumpir la lactancia o suspender /abstenerse del tratamiento con alopurinol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con alopurinol pueden ocurrir somnolencia, mareos y ataxia. Esto debe considerarse en situaciones donde un alto nivel de alerta es requerido, como conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Para este medicamento no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo altamente de la dosis recibida y el riesgo es mayor en presencia de trastornos renales y/o hepáticos.

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones. Las reacciones adversas a medicamentos se clasifican de acuerdo al Sistema Órgano Clase y la frecuencia. La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de la frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Tabla 1. Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy rara	Furunculosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Agranulocitosis ¹ Anemia aplásica ¹ Trombocitopenia ¹ Leucopenia Leucocitosis Eosinofilia

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ²
	Rara	Síndrome de hipersensibilidad general ³
	Muy raras	Linfadenopatía angioinmunoblástica de células T ⁴ Shock anafiláctico Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Diabetes mellitus Hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Coma Parálisis Ataxia Neuropatía periférica Parestesia Neuritis periférica Somnolencia Cefalea Alteración en el gusto Convulsiones
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas Alteraciones visuales Maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Vértigo
Trastornos cardiacos	Muy raras	Angina de pecho Bradycardia
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos Náusea Diarrea
	Muy raras	Hematemesis Esteatorrea Estomatitis Cambio en los hábitos intestinales
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento anormal en las pruebas de funcionalidad hepáticas ⁵
	Raras	Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa) ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea (rash)
	Raras	Cambios granulomatosos o maculopapulares, picores, enrojecimiento, exfoliación cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Lyell Eritema multiforme
	Muy raras	Angioedema ⁶ Erupción medicamentosa Alopecia

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa
		Cambios en el color del cabello
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Muy raras	Mialgia Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Hematuria Azotemia Nefritis intersticial Cálculos de xantina Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Muy raras	Infertilidad masculina Disfunción eréctil Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy raras	Edema Malestar general Astenia Pirexia ⁷
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la hormona estimulante del tiroides ⁸

1. En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo cual refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.
2. Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones cutáneas asociadas a fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, y/o eosinofilia (DRESS), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) ocurren en raras ocasiones (ver *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*). La vasculitis y la respuesta tisular relacionadas pueden manifestarse de diferentes maneras, incluyendo hepatoesplenomegalia, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática y pérdida de los conductos biliares (síndrome de la desaparición de la vía biliar) (agrandamiento y pérdida de los conductos biliares intrahepáticos) e insuficiencia renal y, en casos muy raros, convulsiones. También pueden verse afectados otros órganos (p. ej.: hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio y colon). Se han reportado casos muy raros de shock anafiláctico agudo. Si estas reacciones ocurren, lo que puede pasar en cualquier momento del tratamiento, alopurinol debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. No debe producirse la reintroducción en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticosteroides pueden ayudar a superar reacciones de hipersensibilidad cutáneas. 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, hepatoesplenomegalia, 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 generalizada, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.
3. Síndrome de hipersensibilidad general incluyendo fiebre, angioedema, linfadenopatía, vasculitis, artralgia, eosinofilia, cambios cutáneos como SSJ, NET, e insuficiencia renal y hepática.
4. Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica de las células T tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible al retirar alopurinol.

5. Se ha comunicado disfunción hepática sin evidencias claras de una hipersensibilidad generalizada.
6. Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada.
7. Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver Trastornos del sistema inmunológico).
8. Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en los correspondientes estudios no comportaron 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

Toxicidad

10 g en adultos produjeron una intoxicación moderada, mientras que 22,5 g en un quinceañero después del vaciamiento ventricular temprano no causaron ningún síntoma.

Síntomas y signos

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. Para otros síntomas concebibles, ver sección 4.8 Reacciones adversas. Es posible una precipitación de cristales en el tracto urinario.

Tratamiento

Si es requerido, lavado gástrico con carbón. Asegurarse de que existe una buena diuresis. Posible alcalinización de la orina hasta pH 7. Tratamiento sintomático

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alopurinol, código ATC: M04AA01

Mecanismo de acción:

La enzima xantina oxidasa cataliza la conversión de hipoxantina en xantina y de xantina en ácido úrico. Alopurinol inhibe la xantina oxidasa y disminuye los niveles de ácido úrico, reduciendo su formación. Alopurinol por lo tanto reduce los niveles de ácido úrico séricos, promueve la movilización de la precipitación de urato en los tejidos, reduce el grado de secreción de urato en orina y previene la formación de cálculos de urato y gravilla en la orina.

Efectos farmacodinámicos

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Alopurinol es activo cuando se administra oralmente, y es absorbido rápidamente. 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. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol generalmente aparecen 3-5 horas después de la administración de alopurinol.

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 de alopurinol es de aproximadamente 1,6 l/kg.

Biotransformación

El principal metabolito de alopurinol es oxipurinol, el cual también es inhibidor de la xantina oxidasa. Otros metabolitos de alopurinol incluyen alopurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

Eliminación

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

Alopurinol presenta una semivida plasmática de 1 a 2 horas.

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

Población especial

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 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 “Insuficiencia renal”).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

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

Alopurinol no produce compuestos nitrosos *in vitro* y no afecta a la conversión de linfocitos *in vitro*.

Teratogenicidad

Aparecieron anomalías fetales en un estudio en ratones tratados intraperitonealmente con dosis de 50 ó 100 mg/kg los días 10 ó 13 de gestación.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alopurinol Mylan 100 mg comprimidos se envasa en blísteres de PVDC/PVC-Aluminio en estuches de cartón de 20, 50, 60 y 100 comprimidos.

Alopurinol Mylan 300 mg comprimidos se envasa en blísteres de PVDC/PVC-Aluminio en estuches de cartón de 30, 60 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05 2019