# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Aurovitas 100 mg comprimidos EFG
Alopurinol Aurovitas 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: lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 100 mg contiene 46,22 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 300 mg contiene 138,65 mg de lactosa monohidrato.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

*Alopurinol Aurovitas 100 mg comprimidos EFG*
Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, forma redonda (diámetro 8 mm), con borde biselado, marcados con "A" y "1" separados por una línea media en una cara y lisos por la otra. La ranura solo es para facilitar la rotura para la deglución, no para dividir en dosis iguales.

*Alopurinol Aurovitas 300 mg comprimidos EFG*
Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, forma redonda (diámetro 11,5 mm), con borde biselado, marcados con "A" y "3" separados por una línea media en una cara y lisos por la otra. La ranura solo es para facilitar la rotura para la deglución, no para dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
- Todas las formas de hiperuricemia no controlable por la dieta, incluida la hiperuricemia secundaria de origen diferente y en complicaciones clínicas de los estados hiperurémicos, especialmente gota manifiesta, nefropatía por uratos y para la disolución y prevención de cálculos de ácido úrico.
- Tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricemia, cuando han fallado medidas como la ingesta de líquidos, la dieta, u otras medidas terapéuticas similares.

Niños y adolescentes
- Hiperuricemia secundaria de origen diferente.
- Nefropatía por ácido úrico durante el tratamiento de la leucemia.
- Deficiencia hereditaria enzimática, síndrome Lesch-Nyhan (deficiencia parcial o total de la hipoxantin-guanin fosforribosil transferasa) y deficiencia de adenina fosforribosil transferasa.

### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:



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

2 - 10 mg/kg peso corporal/día o 100 - 200 mg diarios en alteraciones leves, 300 - 600 mg diarios en alteraciones moderadas, o 700- 900 mg diarios en alteraciones graves. 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 de urato sérico no sea satisfactoria. Se deben tomar precauciones especiales si la función renal está comprometida (ver "*Recomendaciones de dosis en disfunción renal*").

Niños (menores de 15 años):
10 - 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios administrados en 3 dosis divididas. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos, especialmente en leucemia y ciertas alteraciones enzimáticas, por ejemplo el síndrome de Lesch-Nyhan.

Pacientes de edad avanzada:
En ausencia de recomendaciones específicas de dosis, se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Consulte la dosis recomendada en "*Insuficiencia renal*" (ver también sección 4.4).

Insuficiencia renal:
Alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, por lo tanto la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos. Por consiguiente, la semivida plasmática puede prolongarse. El siguiente esquema se puede seguir como guía para el ajuste de dosis en insuficiencia renal.

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

Se debe considerar seriamente la presencia de insuficiencia renal para iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día y aumentarla solo si la respuesta sérica y/o urinaria es insatisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg/día o usar dosis únicas de 100 mg en intervalos más largos que un día.

Si la monitorización de la concentración de oxipurinol en plasma está disponible, la dosis debe ajustarse para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 micromol/litro (15,2 microgramos/ml).

Recomendaciones de dosis en diálisis renal:
Alopurinol y sus metabolitos se eliminan mediante diálisis renal. Si se requiere diálisis de dos a tres veces por semana, se debe considerar un esquema de dosificación alternativo de 300-400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada diálisis y sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique diálisis renal.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis. Se recomienda realizar pruebas periódicas de la funcionalidad del hígado durante las fases iniciales del tratamiento.

Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan:
Se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar 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 menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la recomendación incluida en "*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).



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

*Medidas de control:*
La dosis se debe ajustar controlando a intervalos adecuados las concentraciones séricas de urato y los niveles de urato/ácido úrico en orina.

Forma de administración
Vía oral.

Alopurinol se puede tomar por vía oral una vez al día después de las comidas. Los comprimidos se deben tomar después de la comida para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal. Si la dosis diaria excede los 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado dividir la dosis en varias tomas.

**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).

*Ataques agudo de gota:*
El tratamiento con alopurinol no debería comenzar hasta que el ataque agudo de gota haya pasado completamente, ya que se podrían producir ataques adicionales.

En las etapas iniciales de tratamiento con alopurinol, así como con fármacos uricosúricos, se puede precipitar un ataque agudo de artritis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina, durante al menos un mes. Se debe consultar bibliografía para detalles sobre la dosificación más adecuada y advertencias y precauciones.

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

Alopurinol se debe suspender *inmediatamente* cuando aparezca una erupción cutánea o cualquier otra evidencia de sensibilidad. Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Alopurinol debe utilizarse con cuidado en pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardiaca, por ejemplo con diuréticos o inhibidores de la ECA, ya que pueden presentar alteraciones concurrentes en la función renal.

*Hiperuricemia asintomática:*
En general, la hiperuricemia asintomática no se considera una indicación de alopurinol. Las modificaciones en la ingesta de líquidos y en la dieta, junto con el control de la causa subyacente, pueden corregir la alteración clínica.

*Depósito de xantinas:*
En los procesos clínicos en los que la tasa de formación de urato está muy aumentada (ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar una dilución urinaria óptima.

*Papel del ácido úrico en la litiasis renal:*
La terapia adecuada con alopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que queden retenidos en el uréter. En el tratamiento de la gota y los cálculos de ácido úrico, el volumen de orina producido debe ser de al menos 2 litros por día y el pH urinario debe mantenerse en el intervalo 6,4 – 6,8.

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



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

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 corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

*Insuficiencia renal crónica:*
Los pacientes con insuficiencia renal crónica y uso concomitante de diuréticos, en particular tiazidas, pueden estar expuestos a un riesgo mayor de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo SSJ/NET, asociada al uso de alopurinol. 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 y permanentemente tras la primera aparición de los síntomas (ver sección 4.8).

*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 la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes.

Si el paciente sabe que es portador de HLA-B *5801, (especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento tras la primera aparición de los síntomas.

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

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

Lactosa
Alopurinol Aurovitas 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.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*6-mercaptopurina y azatioprina:*



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

Alopurinol, es un inhibidor de la xantina oxidasa que impide la inactivación metabólica de la azatioprina y 6-mercaptopurina. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administra 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).

*(Vidarabina) Arabinósido de adenina:*
Los datos disponibles sugieren que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilancia adicional, para reconocer un aumento de los efectos tóxicos.

*Salicilatos y agentes uricosúricos:*
Oxipurinol, que es el principal metabolito de alopurinol y que es activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica de alopurinol, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

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

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

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

*Teofilina:*
Se ha descrito inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos.
Los niveles de teofilina deben ser controlados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con alopurinol.

*Ampicilina/amoxicilina:*
Se ha descrito un aumento en la frecuencia de erupción cutánea entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concomitantemente 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.

*Citostáticos:*
La administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, halogenuros de alquilo) produce discrasias sanguíneas con mayor frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Por lo tanto, se deben realizar controles periódicos del recuento sanguíneo.



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

*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 $C_{máx}$ 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. En general, no se recomienda la administración conjunta de estos dos medicamentos. Si el uso concomitante no puede evitarse, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina y los pacientes deben ser sometidos a estrecho seguimiento.

*Diuréticos:*
Se ha notificado interacción entre alopurinol y furosemida que resulta en un aumento del urato sérico y de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol.
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):*
El riesgo de reacciones cutáneas puede aumentar con la administración concomitante de alopurinol y captopril, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

*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 suficiente acerca de la seguridad del uso de alopurinol en el embarazo en humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción animal han mostrado resultados contradictorios (ver sección 5.3).

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.

Lactancia
Informes indican que alopurinol y oxipurinol se excretan en la leche materna humana. Se han manifestado concentraciones de 1,4 mg/litro de alopurinol y 53,7 mg/litro de oxipurinol en leche materna de mujeres que toman 300 mg/día de alopurinol. Sin embargo, no hay datos sobre los efectos de alopurinol o sus metabolitos en el lactante. Se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o interrumpir/abstenerse 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**

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.



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

**4.8. Reacciones adversas**

Para este producto no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia las reacciones adversas. 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 al medicamento identificadas tras la experiencia post-comercialización se consideraron raras o muy raras. 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);
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con alopurinol han sido raras en el conjunto de la población tratada y de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

**Tabla 1 Resumen en forma de tabla de reacciones adversas**

| **Clasificación de órganos del sistema MedDRA** | **Frecuencia** | **Reacciones adversas** |
|---|---|---|
| Infecciones e infectaciones | Muy raras | Furunculosis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Agranulocitosis[1]<br>Granulocitosis<br>Anemia aplásica[1]<br>Trombocitopenia[1]<br>Leucopenia<br>Leucocitosis<br>Eosinofilia<br>Aplasia eritrocítica pura |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad[2] |
| | Muy raras | Linfoma de células T angioinmunoblástico[3]<br>Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy raras | Diabetes mellitus<br>Hiperlipemia |
| Trastornos psiquiátricos | Muy raras | Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy raras | Coma<br>Parálisis<br>Ataxia<br>Neuropatía periférica<br>Parestesia<br>Somnolencia<br>Cefalea<br>Disgeusia |
| | Frecuencia no conocida | Meningiteis aséptica |
| Trastornos oculares | Muy raras | Cataratas<br>Alteración visual<br>Maculopatía |
| Trastornos del oído y del laberinto | Muy raras | Vértigo |
| Trastornos cardiacos | Muy raras | Angina de pecho<br>Bradicardia |



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

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos vasculares | Muy raras | Hipertensión |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Vómitos[4]<br>Náuseas[4]<br>Diarrea |
| | Muy raras | Hematemesis<br>Esteatorrea<br>Estomatitis<br>Cambio en los hábitos intestinales |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes | Pruebas de funcionalidad hepática anormal[5] |
| | Raras | Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa)[5] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción cutánea |
| | Raras | Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica[6] |
| | Muy raras | Angioedema[7]<br>Erupción por medicamentos<br>Alopecia<br>Cambio de color en el pelo |
| | Frecuencia no conocida | Reacción liquenoide a fármaco |
| Trastornos renales y urinarios | Muy raras | Hematuria<br>Azotemia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy raras | Infertilidad masculina<br>Disfunción eréctil<br>Ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy raras | Edema<br>Malestar<br>Astenia<br>Pirexia[8] |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Aumento de la hormona estimulante del tiroides[9] |

[1]En ocasiones muy raras 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]Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepato-esplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y el síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, y colon). En caso de producirse estas reacciones en cualquier momento durante el tratamiento, alopurinol debe interrumpirse de forma INMEDIATA y PERMANENTE. 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. 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]Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica de células T tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con alopurinol.

[4]En estudios clínicos iniciales, se notificaron náuseas y vómitos. Informes adicionales sugieren que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando alopurinol después de las comidas.



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

[5]Se ha comunicado disfunción hepática sin signos evidentes de una hipersensibilidad generalizada.

[6]Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). El riesgo de padecer SSJ y NET u otras reacciones de hipersensibilidad graves es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Los mejores resultados en el tratamiento de dichas reacciones se relaciona con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. Se debe interrumpir inmediatamente cualquier el tratamiento con alopurinol si ocurren dichas 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. 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. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo como herramienta de detección para decidir el tratamiento con alopurinol. 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*). Si no pueden descartarse el SSJ/NET u otras reacciones graves de hipersensibilidad, NO vuelva a re-introducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento con alopurinol.

[7]Se ha comunicado angioedema con o sin signos y síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada.

[8]Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos y síntomas de hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver sección 4.8 *Trastornos del sistema inmunológico*).

[9]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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

### 4.9. Sobredosis

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 mareo 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 medicación concomitante especialmente 6-mercaptopurina y/o azatioprina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá hemodializar al paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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



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

Mecanismo de acción
Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa. Alopurinol y su principal metabolito oxipurinol disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantinoxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Además de inhibir el catabolismo de purinas, en algunos pero no en todos los pacientes con hiperuricemia, se deprime la biosíntesis de novo de purina por retroinhibición de hipoxantin-guaninfosforribosiltransferasa. 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 generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de alopurinol por vía oral, pero disminuyen rápidamente y apenas pueden detectarse al cabo de 6 horas. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol generalmente aparecen 3-5 horas después de la administración por vía oral de alopurinol y se mantienen mucho más.

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.

Aproximadamente un 20% del alopurinol ingerido se excreta con las heces en 48-72 horas. 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 acumularán gradualmente oxipurinol hasta que se alcance la concentración en estado de equilibrio. Dichos pacientes, tomando 300 mg de alopurinol al día presentarán generalmente concentraciones plasmáticas de oxipurinol de 5-10 mg/litro.

Oxipurinol se elimina inalterado por orina pero presenta una prolongada semivida de eliminación ya que sufre reabsorción tubular. Los valores registrados para la semivida de eliminación oscilan entre 13,6 y 29 horas. Las grandes discrepancias en estos valores pueden deberse a variaciones en el diseño del estudio y/o aclaramiento de creatinina en los pacientes.

*Farmacocinética en pacientes con alteración renal.*
El aclaramiento de alopurinol y oxipurinol está muy reducido en pacientes con función renal comprometida, 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.

*Farmacocinética en pacientes de edad avanzada*
No es probable que se altere la cinética del fármaco si no es por deterioro de la función renal (ver *Farmacocinética en pacientes con alteración renal*).



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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Alopurinol no produce compuestos nitrosos *in vitro* ni afecta a la transformación de linfocitos *in vivo*.

Resultados de estudios bioquímicos o citológicos sugieren firmemente que alopurinol no tiene efectos deletéreos sobre el ADN en cualquier estadio del ciclo celular y no es mutagénico.

Carcinogenicidad
No se ha encontrado evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas tratadas con alopurinol durante 2 años.

Teratogenicidad
Aparecieron anomalías fetales en un estudio en ratones tratados intraperitonealmente con dosis de 50 o 100 mg/kg los días 10 o 13 de gestación. Sin embargo, no se observaron alteraciones en un estudio similar en ratas con una dosis de 120 mg/kg el día 12 de gestación. No se produjeron efectos teratógenos en estudios con dosis altas de alopurinol por vía oral en ratones hasta 100 mg/kg/día, ratas hasta 200 mg/kg/día y conejos hasta 150 mg/kg/día durante los días 8 hasta 16 de gestación.

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

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona (K-30)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
Estearato de magnesio

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alopurinol Aurovitas comprimidos está disponible en blísteres claros de PVC-Aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) blancos opacos, con cierre blanco opaco de polipropileno con taco sellado por inducción.

*Tamaños de envase:*
Blíster: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.



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

Frascos PEAD: 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alopurinol Aurovitas 100 mg comprimidos EFG: 83.685
Alopurinol Aurovitas 300 mg comprimidos EFG: 83.686

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2019

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025



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