

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Accord 100 mg comprimidos EFG
Alopurinol Accord 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 Accord 100 mg contiene 33 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Alopurinol Accord 300 mg contiene 99 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Para comprimidos de 100 mg: Comprimido de blanco a blanquecino, redondo, biconvexo, sin recubrimiento, con inscripción "AW" en un lado y liso en el otro lado con un diámetro aproximado de 8,0 mm.

Para comprimidos de 300 mg: Comprimido de blanco a blanquecino, redondo, biconvexo con borde biselado, no recubierto, con inscripción "AX" en un lado y liso en el otro lado con un diámetro aproximado de 11,2 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alopurinol está indicado para reducir la formación de urato / ácido úrico donde ya se ha producido la deposición de urato / ácido úrico (p. Ej., Artritis gotosa, tofos cutáneos, nefrolitiasis) o cuando hay un riesgo clínico predecible (p. Ej., Tratamiento de la neoplasia maligna que puede conducir a una nefropatía aguda por ácido úrico).

Las principales manifestaciones clínicas donde puede ocurrir la deposición de urato / ácido úrico son:

- Gota idiopática.
- Litiasis por ácido úrico.
- Nefropatía aguda por ácido úrico.
- Enfermedad neoplásica y enfermedad mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.
- Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de urato, por ejemplo:
 - Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan.
 - Glucosa-6-fosfatasa, incluyendo enfermedad por almacenamiento de glucógeno.
 - Fosforibosilpirofosfato sintetasa.
 - Fosforibosilpirofosfato amido-transferasa.
 - Adenina fosforribosiltransferasa.

Alopurinol está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2, 8-dihidroxiadenina (2, 8-DHA) relacionados con la actividad deficiente de la adenina fosforribosil-transferasa.

Alopurinol está indicado para el tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.

Niños y adolescentes

- Hiperuricemia secundaria de origen diferenciado.
- Nefropatía por ácido úrico durante el tratamiento de la leucemia.
- Trastornos de deficiencia hereditaria de enzimas, síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia total o parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) y deficiencia de adenina fosforribosil transferasa.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

Alopurinol se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, p. ej.: 100 mg/día para reducir el riesgo de reacciones adversas, y aumentarla sólo si las concentraciones plasmáticas de uratos respondieran insatisfactoriamente. Se debe tener especial precaución si la función renal es deficiente (ver sección 4.2 Insuficiencia renal). Las siguientes pautas de dosificación se sugieren:

100 a 200 mg diarios en alteraciones leves
300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas
700 a 900 mg diarios en alteraciones graves

Para reducir los efectos adversos gastrointestinales, las dosis superiores a 300 mg deben administrarse en dosis divididas que no superen los 300 mg en cualquier momento. Si se requiere una dosis de mg / kg de peso corporal, deben usarse de 2 a 10 mg / kg de peso corporal / día.

Consejo de monitorización

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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:

| Aclaramiento de creatinina (valor normal de 60 a 120 ml/min) | Dosis en función renal reducida |
|--|------------------------------------|
| >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).

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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con alteración hepática se debe reducir la dosis.

Se recomienda realizar pruebas periódicas de funcionalidad del hígado, durante las fases iniciales del tratamiento.

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

Se 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 la sección 4.2 “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).

Población pediátrica

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

Método de administración

Vía oral.

Se recomiendan tomar los comprimidos por vía oral después de las comidas para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal. Si la dosis excede los 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día. (ver posología)

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 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)/ Necrolisis 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. (ver

sección 4.8 Reacciones adversas: trastornos del sistema inmunológico y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

*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 los subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, la presencia de enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible 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.

Insuficiencia renal o hepática

Se deben usar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardíaca, 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.

Es aconsejable corregir la hiperuricemia y / o la hiperuricosuria existentes con alopurinol antes de comenzar la terapia citotóxica. Es importante asegurar una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad del urato / ácido úrico en la orina.

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

La hiperuricemia asintomática en si 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.

Ataques agudos 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 agentes uricosúricos, se puede precipitar un ataque agudo de artritis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente

antiinflamatorio adecuado o colchicina, durante algunos meses. 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 debería continuar a la misma dosis mientras que el ataque agudo se trate con un agente antiinflamatorio adecuado.

Depósito de xantinas

En condiciones en las 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 raras ocasiones, 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.

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.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

6-mercaptopurina y azatioprina

Azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina, que se inactiva por acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatioprina por vía oral concomitantemente con alopurinol, solo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

(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 medicamentos con actividad uricosúrica como probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica de Alopurinol Accord, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

Clorpropamida

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

Anticoagulantes cumarínicos

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

Fenitoína

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

Teofilina

Se ha descrito inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos.

Los niveles de teofilina deben ser controlados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con alopurinol.

Ampicilina/amoxicilina

Se ha descrito un aumento en la frecuencia de erupción (“rash”) cutánea entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concurrentemente con alopurinol en comparación con los pacientes que no reciben ambos 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.

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.

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 medicamentos 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. Por ello, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina cuando se utiliza de forma concomitante con alopurinol.

Diuréticos

Se ha notificado 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 notificado un aumento de la hipersensibilidad, especialmente en casos de insuficiencia renal.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

Se ha notificado un aumento de la hipersensibilidad cuando se administra alopurinol con inhibidores de la ECA, 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

Embarazo

No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de alopurinol en el embarazo en humanos, aunque se ha utilizado ampliamente durante muchos años sin consecuencias negativas aparentes. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales han mostrado efectos teratogénicos en un único estudio. (ver sección 5.3).

Alopurinol sólo debe usarse en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura o cuando la propia enfermedad conlleva riesgos para la madre o el feto..

Lactancia

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan por leche materna. Se han detectado concentraciones de alopurinol de 1,4 mg/l y oxipurinol 53,7 mg/l en leche materna de una mujer que tomó alopurinol 300 mg/día. Sin embargo, no hay datos con respecto a los efectos del alopurinol o de sus metabolitos en lactantes. No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos suficientes sobre el efecto del alopurinol en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que se han descrito reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes no deberán conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén razonablemente convencidos de que el alopurinol no afecta adversamente su comportamiento.

4.8. Reacciones adversas

Para este producto no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

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 a través de la 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas en asociación con alopurinol son raras en la población tratada en general y, en su mayoría, de naturaleza menor. La incidencia es mayor en presencia de trastorno renal y / o hepático.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy raras | Furunculosis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Agranulocitosis ¹ Granulocitosis Anemia aplásica ¹ Trombocitopenia ¹ Leucopenia Leucocitosis Eosinofilia Aplasia eritrocítica pura |
| clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacción adversa |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad ² |
| | Muy raras | Linfadenopatía angioinmunoblástica de células T ₃ Shock anafiláctico |
| 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 Somnolencia Cefalea Alteración en el gusto |
| | Frecuencia no conocida | Meningitis aséptica |
| 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 |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Vómitos ⁴ Náusea ⁴ 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 | Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica ⁶ |
| | Muy raras | Angioedema ⁷ Erupción medicamentosa Alopecia Cambios en el color del cabello |
| Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo | Muy raras | Mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Raras | Urolitiasis |
| | Muy raras | Hematuria Azotemia |
| 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 ⁸ |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | hormona estimulante del tiroides en sangre elevada ⁹ |

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. 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 Accord 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. 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 las células T tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible al retirar alopurinol.
4. En los primeros estudios clínicos, se reportaron náuseas y vómitos. Otros informes sugieren que esta reacción no es un problema importante y puede evitarse tomando alopurinol después de las comidas.
5. Se ha comunicado disfunción hepática sin evidencias claras 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 descamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ / NET). Se debe interrumpir INMEDIATAMENTE si ocurren dichas reacciones. 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 relacionan con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. 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 interrumpir 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 reintroducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones.

7. Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol.
8. Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver sección Trastornos del sistema inmunológico).
9. 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Se ha informado de la ingestión de hasta 22,5 g de alopurinol sin efectos adversos. Los síntomas y signos incluyeron náuseas, vómitos, diarrea y mareo en pacientes que habían ingerido 20 g de alopurinol. La recuperación fue inmediata tras el tratamiento habitual en estos casos.

Tratamiento

La absorción masiva de alopurinol puede llevar a una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, que no deberá tener efectos adversos a menos que se tome medicación concomitante especialmente 6-mercaptopurina 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 antigotosos; Preparados que inhiben la producción de ácido úrico.

Código ATC: M04AA01

Mecanismo de acción:

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa. Alopurinol y su principal metabolito oxipurinol disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

Efectos farmacodinámicos

Además de inhibir el catabolismo de purinas, en algunos, pero no en todos los pacientes con hiperuricemia, se deprime la biosíntesis *de novo* de purina por retroinhibición de hipoxantina-guanilfosforribosiltransferasa. Otros metabolitos de alopurinol incluyen alopurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Alopurinol es activo cuando se administra por vía oral absorbiéndose rápidamente a través del tracto gastrointestinal superior. En algunos estudios se ha detectado alopurinol en sangre 30-60 minutos después de su administración. Las determinaciones de biodisponibilidad varían entre el 67% y el 90%. Los niveles plasmáticos máximos de alopurinol generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de alopurinol 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.

Distribución

Alopurinol apenas se une a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, se piensa que las variaciones en la unión a proteínas no alteran el aclaramiento de forma significativa. El volumen de distribución aparente de alopurinol es de, aproximadamente 1,6 l/kg, lo cual sugiere una captación relativamente alta por los tejidos. No se han recogido las concentraciones tisulares de alopurinol en humanos, pero es probable que alopurinol y oxipurinol estén presentes a las concentraciones más altas en el hígado y en la mucosa intestinal donde la actividad de la xantina oxidasa es elevada.

Biotransformación

El principal metabolito del alopurinol es el oxipurinol. 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 el aldehído oxidasa, excretándose menos de un 10% del fármaco inalterado en orina. Alopurinol presenta una semivida plasmática de 0.5 a 1.5 horas.

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

Oxipurinol se elimina inalterado por la 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 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.

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 sección 5.2 Farmacocinética en pacientes con alteración renal).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

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

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

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

Carcinogenicidad

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

Teratogenicidad

Aparecieron anomalías fetales en un estudio en ratones tratados intraperitonealmente con dosis de 50 ó 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 maternal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Crospovidona Tipo B
Almidón de maíz
Povidona K-30
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/Aluminio. Envases que contienen 25, 28, 30, 50, 60, 90 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

Accord Healthcare, S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edificio Est, 6ª planta,

08039 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alopurinol Accord 100 mg comprimidos EFG: 84273

Alopurinol Accord 300 mg comprimidos EFG: 84274

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

Junio 2019/Agosto 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>) }