

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alopurinol Stadafarma 100 mg comprimidos EFG

Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG

Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alopurinol Stadafarma 100 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 100 mg de alopurinol.

Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 200 mg de alopurinol.

Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 300 mg de alopurinol.

Excipientes con efecto conocido

Alopurinol Stadafarma 100 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 29,00 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 58,01 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG: cada comprimido contiene 85,60 mg de lactosa (como lactosa monohidrato) y 1,50 mg de colorante amarillo anaranjado S (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Alopurinol Stadafarma 100 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con caras planas y bordes biselados, redondos, grabados con “0” y “21” a cada lado de la línea de la ranura y “100” en el otro lado.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, biconvexos, redondos, grabados con “B2” en una cara.

Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color melocotón, de caras planas y bordes biselados, redondos, grabados con “300” y “020” a cada lado de la ranura.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alopurinol está indicado en adultos para reducir la formación de urato/ácido úrico en afecciones en las que ya se ha producido un depósito de urato/ácido úrico (p. ej., artritis gotosa, tofos cutáneos, nefrolitiasis) o es un riesgo clínico predecible (p. ej., tratamiento de una enfermedad maligna que puede provocar nefropatía aguda por ácido úrico).

Las principales afecciones clínicas donde se pueden producir depósitos de urato/ácido úrico son:

- gota idiopática
- litiasis úrica
- nefropatía úrica aguda
- enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular, en las que se presentan altos niveles de urato, tanto de forma espontánea como después de un tratamiento citotóxico.
- ciertos trastornos enzimáticos que provocan una sobreproducción de urato, por ejemplo:
 - hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, incluido el síndrome de Lesch-Nyhan
 - glucosa-6-fosfatasa, incluida la enfermedad por almacenamiento de glucógeno
 - fosforribosil pirofosfato sintetasa
 - fosforribosil pirofosfato amidotransferasa
 - adenina fosforribosiltransferasa

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

Alopurinol está indicado para el tratamiento de cálculos renales recurrentes de oxalato de calcio mixto en presencia de hiperuricosuria, cuando la administración de líquidos, la dieta y medidas similares han fracasado.

Niños y adolescentes menores de 15 años de edad

- hiperuricemia secundaria de diferente origen
- nefropatía por ácido úrico durante el tratamiento de la leucemia
- trastornos hereditarios por deficiencia enzimática, síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia parcial o total de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) y deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Alopurinol se debe iniciar en dosis bajas, p. ej., 100 mg/día, para reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar solo en caso de que la respuesta del urato sérico no sea satisfactoria. Se deben tomar precauciones especiales si la función renal está comprometida (ver la sección 4.2 “Insuficiencia renal”). Se sugieren las siguientes pautas posológicas:

100 mg a 200 mg de alopurinol al día en afecciones leves

300 mg a 600 mg de alopurinol al día en afecciones moderadamente graves

700 mg a 900 mg de alopurinol al día en afecciones graves

Si se requiere una dosis basada en mg/kg de peso corporal, se debe utilizar de 2 a 10 mg/kg de peso corporal al día.

Consejos de monitorización

La dosis se debe ajustar mediante la monitorización de las concentraciones séricas de urato y los niveles urinarios de urato/ácido úrico a intervalos adecuados.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En ausencia de datos específicos, se debe utilizar la dosis mínima que produzca una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar especial atención a las recomendaciones de la sección 4.2 “Insuficiencia renal” y de la sección 4.4.

Insuficiencia renal

Dado que el alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la insuficiencia renal puede provocar la retención de alopurinol y/o sus metabolitos, con la consiguiente prolongación de la semivida plasmática. La siguiente pauta puede servir como guía para adultos:

Aclaramiento de creatinina (valor normal: 60 a 120 ml/min)	Dosis en caso de insuficiencia renal
> 20 ml/min	dosis normal
10 to 20 ml/min	100 a 200 mg al día
< 10 ml/min	100 mg/día o intervalos de dosis más largos

Si se dispone de instalaciones para monitorizar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, se debe ajustar la dosis para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 micromoles/litro (15,2 mg/litro).

El alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si se requiere diálisis dos o tres veces por semana, se debe considerar un esquema de dosificación alternativo 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. Se recomienda realizar pruebas periódicas de la función hepática durante las fases iniciales del tratamiento.

Tratamiento de afecciones con alto recambio de urato, p. ej., neoplasia, 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 una diuresis óptima e intentar alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. La dosis de alopurinol debe ser la más baja de la pauta posológica recomendada.

Si la nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deben seguir las recomendaciones de la sección 4.2 “Insuficiencia renal”.

Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/u oxipurinol, lo que complica la situación clínica. Ver también las secciones 4.5 y 4.8.

Población pediátrica

Niños y adolescentes menores de 15 años de edad: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg al día dividida en tres dosis. Su uso en niños está raramente indicado, excepto en enfermedades malignas (especialmente leucemia) y ciertos trastornos enzimáticos como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar los comprimidos por vía oral después de las comidas para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal.

Para reducir las reacciones adversas gastrointestinales, las dosis diarias superiores a 300 mg de alopurinol se deben administrar en dosis divididas, sin exceder los 300 mg de alopurinol en ningún momento.

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).

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

Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, incluyendo el exantema maculopapular, el síndrome de hipersensibilidad (también conocido como síndrome DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Estas reacciones constituyen diagnósticos clínicos, y sus manifestaciones clínicas constituyen la base para la toma de decisiones. Si se presentan en cualquier momento del tratamiento, se debe retirar el alopurinol inmediatamente. No se debe volver a exponer al medicamento los pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones cutáneas 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 poblaciones étnicas: hasta un 20% en la población china Han, 8-15% en la tailandesa, alrededor del 12% en la población coreana y 1-2% en los individuos de origen japonés o europeo. Se debe considerar la detección de HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, padecer insuficiencia 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 de ascendencia china Han, tailandesa o coreana) no se debe iniciar el

tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente tras la primera aparición de los síntomas.

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

Insuficiencia renal o hepática

Se deben utilizar dosis bajas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes en tratamiento por hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo, con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden presentar simultáneamente insuficiencia renal, por lo que debe utilizarse alopurinol con cuidado en este grupo.

Se recomienda corregir la hiperuricemia y/o hiperuricosuria existente con alopurinol antes de iniciar el tratamiento citotóxico. Es importante asegurar una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima e intentar alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad del urato/ácido úrico urinario.

La insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de diuréticos, en particular tiazidas, se han asociado con un mayor riesgo de SSJ/NET inducido por alopurinol y otras reacciones de hipersensibilidad graves.

Hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia asintomática no suele considerarse una indicación para el uso de alopurinol. El cambio en la ingesta de líquidos y la dieta, junto con el tratamiento de la causa subyacente, puede corregir la afección.

Ataques agudos de gota

El tratamiento con alopurinol no se debe iniciar hasta que el ataque agudo de gota haya desaparecido por completo, ya que se pueden precipitar nuevos ataques.

En las etapas iniciales de tratamiento con alopurinol, así como con los agentes uricosúricos, se puede precipitar un ataque agudo de artritis gotosa. Por lo tanto, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina durante por lo menos 1 mes. Se debe consultar la bibliografía para obtener información sobre la dosis adecuada, así como sobre las precauciones y advertencias.

Si se presentan ataques agudos en pacientes que reciben alopurinol, el tratamiento debe continuar con la misma dosis mientras se trata el ataque agudo con un antiinflamatorio adecuado.

Depósito de xantina

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

Impacto de los cálculos renales

La terapia adecuada con alopurinol conducirá a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota que queden retenidos en el uréter.

Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de la hormona estimulante de tiroides (TSH) ($>5,5$ $\mu\text{IU/ml}$) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con alopurinol (5,8%) en un estudio de extensión abierto a largo plazo. Alopurinol se debe administrar con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.

Excipientes

Alopurinol Stadafarma 100 mg/200 mg/300 mg contienen lactosa

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

Alopurinol Stadafarma 300 mg contiene colorante amarillo anaranjado S

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

6-Mercaptopurina y azatioprina

La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad. Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos con la consiguiente pancitopenia y mielosupresión potencialmente mortales cuando estos medicamentos se administran simultáneamente con alopurinol.

Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si se determina que la administración concomitante con 6-mercaptopurina o azatioprina es clínicamente necesaria, la dosis se debe reducir a una cuarta parte (25 %) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y se debe garantizar un 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 de vidarabina aumenta en presencia de alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilancia adicional, para reconocer un aumento de los efectos tóxicos.

Salicilatos y agentes uricosúricos

El oxipurinol, metabolito del alopurinol y terapéuticamente activo, se excreta por el riñón de forma similar al urato. Por ello, los medicamentos con actividad uricosúrica, como el probenecid o dosis altas de salicilato, 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, se puede incrementar el riesgo de actividad hipoglucémica prolongada debido a que el alopurinol y la clorpropamida pueden competir por su excreción en el túbulo renal.

Anticoagulantes cumarínicos

Se han notificado casos raros de aumento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes 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 la inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de interacción se puede explicar por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos. Los niveles de teofilina deben ser monitorizados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con alopurinol.

Ampicilina o 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 pacientes que no están tomando 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

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

Ciclosporina

Algunos informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con alopurinol. Se debe considerar la posibilidad de un aumento de la toxicidad de ciclosporina si los fármacos se administran conjuntamente.

Didanosina

En voluntarios sanos y pacientes con VIH que recibieron didanosina, las $C_{\text{máx}}$ plasmáticas y los valores AUC de didanosina aumentaron aproximadamente el doble al recibir tratamiento concomitante con alopurinol (300 mg/día), sin afectar 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 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)

Se ha notificado un aumento de la hipersensibilidad cuando se administra alopurinol con inhibidores de la ECA, 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. 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 ha sido ampliamente usado durante muchos años sin aparentes consecuencias negativas. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales han mostrado un efecto teratogénico en un solo estudio (ver sección 5.3).

Alopurinol solo se debe utilizar en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el feto.

Lactancia

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan en la leche materna humana. 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 hay datos clínicos suficientes sobre el efecto de alopurinol en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alopurinol tiene una influencia moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Puesto que se han descrito reacciones adversas como somnolencia, vértigo, y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes deben tener precaución antes de conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que tengan una certeza razonable de que alopurinol no afecta negativamente su comportamiento.

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 de la dosis recibida y de si se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas a medicamentos que se indican a continuación son estimaciones: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas a medicamentos identificadas a través de la vigilancia poscomercialización 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 ($>1/100$ y $<1/10$);
 Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $\leq 1/100$);
 Raras ($\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$);
 Muy raras ($<1/10.000$);
 Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia 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 de reacciones adversas es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas		
Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infectaciones	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
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad ²
	Muy raras	Linfoma de células T angioinmunoblástico ³ Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Diabetes mellitus Hiperlipemia
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Coma Parálisis Ataxia Neuropatía periférica Parestesia Somnolencia Cefalea Disgeusia
	Poco frecuentes	Meningitis aséptica
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas Alteración visual Maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Vértigo
Trastornos cardíacos	Muy raras	Angina de pecho Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión

Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos ⁴ Náuseas ⁴ Diarrea
	Muy raras	Hematemesis Esteatorrea Estomatitis 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 Erupción por medicamentos Alopecia Cambio de color en el pelo
	No conocida	Reacción liquenoide al fármaco
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy raras	Dolor muscular
Trastornos renales y urinarios	Raras	Urolitiasis
	Muy raras	Hematuria Azotemia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Infertilidad masculina Disfunción eréctil Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Edema Malestar Astenia Pirexia ⁸
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la hormona estimulante del tiroides ⁹

¹En 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.

²Pueden 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.

No se debe realizar un reintento en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SJS/NET. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos para superar las reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Cuando han ocurrido reacciones generalizadas de hipersensibilidad, generalmente ha existido un trastorno renal y/o hepático, especialmente cuando el desenlace ha sido fatal.

³Muy raramente se ha descrito linfoma de células T angioinmunoblástico tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con alopurinol.

⁴En 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.

⁵Se ha comunicado disfunción hepática sin evidencia evidente de hipersensibilidad más generalizada.

⁶Las 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).

Alopurinol debe suspenderse INMEDIATAMENTE si ocurren estas 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 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 dosis bajas (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 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.

⁷ Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).

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

⁹Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (THS) en sangre 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: <https://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 aturdimiento 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 debe 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 puede usar la hemodiálisis.

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-guaninfosforribosiltransferasa.

Otros metabolitos de alopurinol incluyen alpurinol-ribósido y oxipurinol-7-ribósido.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Alopurinol es activo cuando se administra por vía oral se absorbe 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 alpurinol-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 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 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 insuficiencia 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 insuficiencia renal.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

No es probable que se altere la cinética del alopurinol si no es por deterioro de la función renal (ver sección 5.2 Farmacocinética en pacientes con insuficiencia 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 nitroso *in vitro* ni afecta la transformación 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 ó 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

Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Crospovidona
Povidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Además, Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos, contiene colorante amarillo anaranjado S (E110).

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 Stadafarma 100 mg comprimidos EFG: blísteres de PVC/Al en envases que contienen 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG: blísteres de PVC/Al en envases que contienen 28, 30, 90 y 100 comprimidos.

Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG: blísteres de PVC/Al en envases que contienen 20, 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

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern, Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alopurinol Stadafarma 100 mg comprimidos EFG. 90.884
Alopurinol Stadafarma 200 mg comprimidos EFG. 90.886
Alopurinol Stadafarma 300 mg comprimidos EFG. 90.885

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

Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

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/>.