

## FICHA TECNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

*ALOPURINOL PENZA 100 mg comprimidos EFG*  
*ALOPURINOL PENZA 300 mg comprimidos EFG*

### 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de *ALOPURINOL PENZA 100 mg comprimidos EFG*. contiene como principio activo: Alopurinol (DCI) .... 100 mg.

Cada comprimido de *ALOPURINOL PENZA 300 mg comprimidos EFG*. contiene como principio activo: Alopurinol (D.C.I.) ... 300 mg.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.

### 4. DATOS CLINICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

El alopurinol se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos.

El alopurinol está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos, y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Estas manifestaciones se producen en:

- Gota idiopática.
- Litiasis por ácido úrico.
- Nefropatía aguda por ácido úrico.
- Enfermedad neoplásica y mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.

Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de de urato que incluyen:

- Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan.
- Glucosa -6-fosfatasa, incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
- Fosforribosilpirofosfato sintetasa.
- Fosforribosilpirofosfatoamidotransferasa.
- Adenina fosforribosiltransferasa.
- Glutation reductasa.

- Glutamato deshidrogenasa

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

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

#### **4.2. Posología y forma de administración**

La dosis debe ajustarse mediante el control, a intervalos adecuados, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos/ácido úrico a los intervalos adecuados.

Frecuencia de la dosificación: *Alopurinol PENZA* se puede administrar una vez al día después de las comidas. Se tolera bien, especialmente después de la ingesta de alimentos. Si la dosis excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

##### Adultos

2 a 10 mg/Kg peso corporal/día ó 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves.

300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas.

700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

##### Niños menores de 15 años

10 a 20 mg/Kg de peso corporal/día ó 100 a 400 mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

##### Uso en ancianos

En ausencia de datos específicos, se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.

##### Dosis recomendada en alteración de la función renal

Como alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar solo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día.

No se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento.

Si se dispone de instalaciones, se deberá controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100  $\mu\text{mol/litro}$  (15,5 microgramos/ml).

#### Dosis recomendada en casos de diálisis renal

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

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

Se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con **Alopurinol PENZA** antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se debe mantener la dosis de alopurinol en el rango menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se debe seguir la advertencia incluida en el apartado Dosis recomendada en casos de diálisis renal.

Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica (ver Interacciones y Reacciones Adversas).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

La hiperuricemia asintomática per se no es una indicación de **Alopurinol PENZA**. Las modificaciones en la dieta, y en la ingesta de líquidos junto con el control de la causa subyacente pueden corregir la alteración clínica. Si otras situaciones sugieren la necesidad de **Alopurinol PENZA** se debe empezar con dosis bajas (50 -100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (ver Dosis recomendada en caso de alteración renal).

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

### 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), que pueden amenazar la vida del paciente. Estas reacciones son diagnósticos clínicos, y su manifestación clínica sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones se producen, en cualquier momento durante el tratamiento con alopurinol, éste debe ser retirado inmediatamente. La reanudación del tratamiento no debe llevarse a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Alopurinol Pensa debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Alopurinol Pensa no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

### 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% la población china Han, sobre un 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo. No se ha establecido el uso de genotipos como una herramienta de decisión sobre el tratamiento con alopurinol. Si el paciente sabe que es portador de HLA-B\*5801, el uso de alopurinol puede considerarse si 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.

### Ataques agudos de gota

En la etapas iniciales de tratamiento con **Alopurinol Pensa**, así como con fármacos uricosúricos, se puede precipitar un ataque de artrosis gotosa. Por ello se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina (0,5 mg 3 veces al día), durante al menos un mes.

### Depósito de xantinas

En los procesos clínicos en los que la 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 algunos casos, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar la dilución urinaria óptima.

#### Papel del ácido úrico en la litiasis renal

La terapia adecuada con **Alopurinol PENZA** conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que se queden retenidos en el uréter.

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

#### 6-mercaptopurina y azatiopirina

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

#### Arabinósido de adenina

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

#### Salicilatos y agentes uricosúricos

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 PENZA**, pero es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

#### Clorpropamida

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

#### Anticoagulantes cumarínicos

No hay evidencias de interacciones entre alopurinol y cumarinas bajo condiciones experimentales. Sin embargo, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.

#### Fenitoína

Alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.

#### Teofilina

Los estudios experimentales del efecto de alopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios.

#### 4.6. **Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de Alopurinol en el embarazo, aunque se ha utilizado ampliamente durante años sin consecuencias clínicas aparentes.

Un estudio realizado en ratones que recibieron dosis altas por vía intraperitoneal en los días 10 ó 13 del período de gravidez demostró la aparición de alteraciones fetales pero los estudios realizados en ratones, ratas y conejos a los que se administró dosis altas por vía oral durante los días 8 a 16, puso de manifiesto la ausencia de efectos secundarios.

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

##### Lactancia

Alopurinol y sus metabolitos aparecen en la leche humana a las 4 horas de haber tomado una dosis de 300 mg. No existen datos sobre los efectos de estos metabolitos en el lactante.

#### 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No se han descrito.

#### 4.8. **Reacciones Adversas**

Las reacciones adversas relacionadas con Alopurinol han sido raras en el conjunto de la población tratada y la mayoría han sido de naturaleza insignificante. La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

##### Reacciones cutáneas

Son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Estas reacciones pueden ser prurito, maculopápulas, a veces aparece descamación, otras veces aparición de lesiones purpúricas y raramente exfoliación. El tratamiento con **Alopurinol PENZA** deberá interrumpirse inmediatamente si se producen tales reacciones.

Después de la recuperación de las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento

con **Alopurinol PENZA**, si es necesario, a una dosis menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual. Si se produce rash, **Alopurinol PENZA** se deberá retirar permanentemente.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4) Frecuencia: muy rara

#### Hipersensibilidad generalizada

Raramente se han producido reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y/o al de Lyell. La vasculitis asociada al Alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente epilepsia. Si se producen estas reacciones, se pueden presentar en cualquier momento durante el tratamiento debiéndose interrumpir de forma inmediata y permanente.

Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en esas situaciones. Cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad generalizadas, por lo general se produjo también una alteración renal o hepática, particularmente cuando estas reacciones tuvieron una consecuencia fatal.

#### Linfadenopatía angioinmunoblástica

Raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del tratamiento con Alopurinol.

#### Hepatitis granulomatosa

Muy raramente se ha descrito la presencia de hepatitis granulomatosa, sin evidencia óbvia de una hipersensibilidad más generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción de alopurinol.

#### Alteraciones gastrointestinales

En estudios clínicos iniciales, se registraron náuseas y vómitos. Informes posteriores que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando **Alopurinol PENZA** tras las comidas. Tanto la hematemesis recurrente como la ateatorrea han sido consideradas como efectos adversos muy raros.

#### Sangre y sistema linfático

Existen informes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal alterada marcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

#### Trastornos del sistema inmunológico

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 Pensa debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizadas, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.

#### Varias

Se han registrado las siguientes reacciones ocasionalmente: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, parestesia, neuropatía, alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, cambio de gusto, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales, infertilidad, impotencia, emisión nocturna, diabetes *mellitus*, hiperlipemia, forunculosis, alopecia, decoloración del cabello, angina, hipertensión, bradicardia, edema, uremia, hematuria y ginecomastia.

### **4.9. Sobredosificación**

Se ha registrado la ingestión accidental o deliberada de hasta 5 g de alopurinol, o muy raramente de 20 g. Los síntomas y signos incluyeron náusea, vómitos, diarrea y aturdimiento. La recuperación fue inmediata tras el tratamiento habitual en estos casos.

La absorción masiva de *Alopurinol Pensa* puede llevar a una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, que no deberá tener efectos adversos a menos que se tome simultáneamente 6-mercaptopurina o azatiopirina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá dializar el paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

El alopurinol y su principal metabolito, el oxipurinol (aloxantina), disminuyen el nivel del ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de la 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 hipoxantinguanin-fosforribosil-transferasa. 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 67% y el 90%. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol generalmente aparecen 1,5 horas después de la administración de alopurinol por vía oral, pero disminuyen rápidamente y apenas pueden detectarse al cabo de seis horas. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol ge-



neralmente 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 % de alopurinol ingerido se excreta por heces. La eliminación de alopurinol tiene lugar principalmente por conversión metabólica a oxipurinol mediante la xantina oxidasa y aldehído oxidasa, excretándose menos de un 10% del fármaco inalterado en orina. 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 alopurinol 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 *PENSA*. Los pacientes con función renal normal acumularán gradualmente oxipurinol hasta que se alcance la concentración en estado de equilibrio. Tales pacientes, tomando 300 mg de alopurinol al día presentarán generalmente concentraciones plasmáticas de oxipurinol de 5-10 mg/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 escasa función renal, lo que conduce a niveles plasmáticos más elevados en tratamiento crónico. Los pacientes con alteración renal con valores de aclaramiento entre 10-20 ml/min. mostraron concentraciones plasmáticas de oxipurinol de, aproximadamente, 30 mg/l tras tratamiento prolongado con 300 mg de alopurinol al día. Esta es la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en pacientes con función renal normal. En consecuencia, se requiere una reducción de dosis de ***Alopurinol PENSA*** en pacientes con alteración renal.

#### *Farmacocinética en ancianos*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

*Embarazo:* Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, tres informes indican que no hay evidencia de malformaciones en la descendencia de mujeres que han recibido alopurinol durante el embarazo.

En un estudio realizado en ratones, la administración intraperitoneal de 100 mg de alopurinol por Kg de peso corporal (mg/Kg) el día 10 ó 13 de la gestación produjo un aumento en el número de fetos muertos. En el mismo estudio, la administración intraperitoneal de 50 ó 100 mg/Kg produjo malformaciones fetales externas cuando se administraron en el día 10 de la gestación y malformaciones esqueléticas cuando se administraron en el día 13 de la gestación. No se ha determinado si estos efectos fueron secundarios a la toxicidad producida en la madre o un efecto directo sobre el feto. No obstante, otros estudios en ratas y conejos utilizando hasta 20 veces la dosis habitual en humanos, no han demostrado que el alopurinol produzca efectos adversos en el feto.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cada comprimido contiene como excipientes: lactosa, croscarmelosa sódica, povidona K-30, estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Caducidad**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Las normales

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

*ALOPURINOL PENSA 100 mg comprimidos EFG* : Blister PVC/aluminio. Envases conteniendo 25 y 100 comprimidos.

*ALOPURINOL PENSA 300 mg comprimidos EFG*: Blister PVC/aluminio. Envase conteniendo 30 comprimidos.

### **6.7. Nombre y domicilio social del titular de la autorización de comercialización**

Pensa Pharma, S.A.  
c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3  
46015 Valencia

**Texto revisado:** Enero 2013