

## **ALLOFED®**

Allopurinol Noas Farma Uruguay

El allopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa.

Se utiliza en el tratamiento de la gota.

### **Mecanismo de acción**

El allopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas. Se reducen los niveles de ácido úrico al inhibir su formación. Esto se logra al inhibir la xantina oxidasa, enzima responsable de la transformación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. El allopurinol es metabolizado al oxipurinol, que también es activo frente al inhibidor de la xantina oxidasa. Al inhibir la xantina oxidasa, los pacientes tratados con allopurinol se observan niveles de xantina e hipoxantina de 0.3 a 0.4 mg/dl, mientras que en los pacientes no tratados estos niveles son de 0.15 mg/dl. El máximo valor detectado de oxipurinas luego de dosis muy altas de allopurinol es de 0.9 mg/dl.

### **Farmacocinética**

Allopurinol se absorbe en el tracto digestivo hasta en un 90%. El pico plasmático ocurre aproximadamente a las 1.5 horas para el allopurinol y 4.5 horas el oxipurinol. Después de una dosis única de 300 mg los niveles máximos alcanzados en plasma son 3 mcg/ml de allopurinol y de 6.5 mcg/ml de oxipurinol. Aproximadamente el 20% del allopurinol ingerido se excreta en las heces. Debido a su rápida oxidación a oxipurinol y al clearance renal, el allopurinol tiene una vida media de 1.5 horas. El oxipurinol tiene una vida media de 15 horas aproximadamente. El allopurinol es eliminado a nivel renal. El clearance del oxipurinol se ve aumentado por los fármacos uricosúricos. La asociación de estos con allopurinol reducen el efecto de este último. En la práctica clínica se utiliza esta asociación pudiendo ser beneficiosa.

### **Indicaciones terapéuticas**

El allopurinol se utiliza en el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas que producen los depósitos de ácido úrico/uratos. Para ello reduce las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos. No se debería tratar la hiperuricemia asintomática. La hiperuricemia puede ser primaria o secundaria a diferentes condiciones o patologías, por ejemplo: leucemia, policitemia vera, mieloma múltiple, psoriasis, utilización de diuréticos, dietas ricas en purinas, patologías renales o tratamiento dialfítico, alteraciones enzimáticas entre otros. Las manifestaciones clínicas pueden ser: artritis gotosa, tofos cutáneos, depósito de cristales de urato, cálculos renales, nefropatías agudas por ácido úrico.

### **Dosificación**

La dosis dependerá de las concentraciones séricas de uratos y la evolución de los mismos. Se

puede administrar una vez al día después de las comidas o en caso de utilizar dosis superiores de 300 mg, estas pueden fraccionarse.

**Adultos:** La dosis varía según el grado de alteración. Alteraciones leves: 100 a 200 mg diarios, moderadas: 300 a 600 mg/día; severas 700 a 900 mg/día.

**Niños:** El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (leucemias) y ciertas alteraciones enzimáticas.

**Ancianos:** se debe de comenzar con dosis menores especialmente si existen alteración de la función renal.

**Insuficiencia renal:** como el allopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal. En la insuficiencia renal existe una disminución del clearance del fármaco y de sus metabolitos aumentando la concentración y vida media del fármaco. En estos casos se debe de comenzar con una dosis de 100 mg/día. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100mg/día o espaciar las dosis.

**Pacientes en diálisis:** el allopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el paciente se dializa 3 veces por semana, se puede administrar una dosis de 300 inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre los días que no se dializa.

### **Contraindicaciones y precauciones**

El allopurinol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes. El allopurinol se deberá interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencias de hipersensibilidad al fármaco. Debe de administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas. Conviene siempre comenzar con dosis bajas para reducir los efectos secundarios, por ejemplo 100 mg/día. El allopurinol se deberá interrumpir permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

**Gota:** en las etapas iniciales de tratamiento con allopurinol, 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 (p. ej., enfermedades malignas y/o su tratamiento, entre otras.) la concentración absoluta de xantina en la orina, podría, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para lograr la dilución urinaria.

**Embarazo:** El allopurinol se clasifica dentro de la categoría C. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis 20 veces más elevadas que las utilizadas en la clínica han demostrado que este fármaco no afecta la función reproductora ni la fertilidad, aunque en algún estudio, las dosis de 100 mg/kg/día originaron un aumento de las muertes fetales acompañadas de malformaciones esqueléticas. Sin embargo, los autores del estudio no pudieron determinar si estos efectos tóxicos del allopurinol eran consecuencia de una toxicidad

directa sobre los fetos, o consecuencia de la toxicidad maternal. No se han llevado a cabo estudios controlados en el hombre por lo que 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:** El allopurinol y su metabolitos aparecen en la leche humana no siendo recomendable la lactancia durante los tratamientos con este fármaco.

**Operador de maquinaria:** En algunos pacientes puede la ingesta de allopurinol causar somnolencia por lo que se recomienda al comenzar a tomar tener precaución al conducir u operar maquinaria.

**Insuficiencia hepatocítica:** Controles periódicos de la función hepatocítica son recomendados al inicio del tratamiento en pacientes. En raras ocasiones se han reportados casos de hepatotoxicidad reversibles a la suspensión del fármaco. Estos casos fueron más frecuentes cuando se asoció además insuficiencia renal. Aumento asintomático de los niveles de fosfatasa alcalina o de las transaminasas se han reportados. Pese a esto no existe recomendación de ajuste de dosis en estos casos.

**Insuficiencia renal:** se ha observado un aumento de la azoemia en algunos pacientes con insuficiencia renal y recibieron allopurinol. Los pacientes con insuficiencia renal que reciben allopurinol y diuréticos tiazídicos aumentan el riesgo de alteraciones cutáneas por hipersensibilidad.

#### **Interacciones con otros medicamentos**

**Salicilatos y agentes uricosúricos:** El oxipurinol, principal metabolito de allopurinol y activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como el probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del allopurinol.

**Warfarina:** No hay evidencia de interacciones. Sin embargo, todos los pacientes que estén en tratamiento con warfarina deben de realizarse un INR.

**Fenitoína:** El allopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.

**Teofilina:** Los estudios experimentales del efecto de allopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios. No se han recibido informes clínicos de interacciones, pero se recomienda observar la aparición de efectos secundarios por la toxicidad de las xantinas.

**6-mercaptopurina y azatioprina:** Cuando se administra por vía oral concomitantemente con allopurinol, sólo 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.

**Arabinósido de adenina:** La semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de allopurinol. Vigilar más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

**Hidróxido de aluminio:** En pocos pacientes se ha reportado una interferencia terapéutica con

el allopurinol, seguramente alterando la absorción del mismo. Si el paciente recibe ambos, se recomienda la ingesta de allopurinol 1 o 2 horas antes o después del hidróxido de aluminio.

**Ciclosporina:** Con la asociación puede incrementarse la concentración de ciclosporina por lo que debe de monitorizarse las dosis de esta en la asociación.

**5 fluoracilo:** El allopurinol puede interferir con la actividad del 5-FU. En la teoría esto podría reducir los efectos secundarios de toxicidad del 5-FU, datos que no son corroborados por la clínica. En modelos animales la asociación mostró una disminución de la eficacia del 5-FU.

**Agentes fotosensibles:** Los estudios preclínicos sugieren que el allopurinol puede aumentar la sensibilidad a los agentes que se utilizan en tratamientos fotodinámicos.

**Diuréticos tiazídicos:** Esta asociación y principalmente en pacientes que presentan insuficiencia renal aumenta el riesgo de reacciones cutáneas por hipersensibilidad.

**Clorpropamida:** Si se administra allopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal esta alterada, puede haber un riesgo aumentado de actividad hipoglucémica prolongada.

### **Reacciones adversas**

La incidencia es efectos secundarios es mayor en presencia de insuficiencia 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 allopurinol deberá interrumpirse inmediatamente si se producen tales reacciones. Después de la recuperación de las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento a una dosis menor (50 mg/día), incrementándola de forma gradual. Si se produce rash, se deberá retirar permanentemente.

**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 a allopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente, epilepsia. Si se producen esas reacciones, el allopurinol se deberá 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 allopurinol.

**Hepatitis granulomatosa:** muy raramente se ha descrito la presencia de hepatitis granulomatosa, sin evidencia obvia de una hipersensibilidad más generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del allopurinol.

**Alteraciones gastrointestinales:** se han registrado náuseas vómitos y dolor abdominal. Se pueden evitar tomando el allopurinol tras las comidas. Tanto la hematemesis como la esteatorrea 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 remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

**Otras:** Se ha 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

**Controles paraclínicos:** se recomienda contar con un hepagrama, creatininemia, azoemia y uricemia de base.

**SOBREDOSIS.** En caso de intoxicación comuníquese con el CIAT al Teléfono 1722.

**Fórmula:**

ALLOFED® 100

Cada comprimido contiene: Allopurinol 100 mg; Exc. c.s.p.

ALLOFED® 300

Cada comprimido contiene: Allopurinol 300 mg; Exc. c.s.p.

**Presentación:**

ALLOFED® 100: Cajas de 25 y 50 comprimidos.

ALLOFED® 300: Cajas de 14 comprimidos.

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Control médico recomendado

M.S.P. Reg. N° 25093 – 25096. Ley 15443

D.T.: Q.F. Beatriz Raffo

**NOAS FARMA URUGUAY S.A.**

Lab. N° 311

Industria Uruguaya



**noas**farmauruguay  
especialidades farmacéuticas

Río Negro 1573 | Montevideo | Uruguay

Tel. 2903 0769\* | Fax: 2903 0766

noasfarma@noasfarma.com.uy

www.noasfarma.com.uy