

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse

ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse contiene:

Allopurinolo mg 100

Eccipiente: lattosio

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Una compressa di ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse contiene:

Allopurinolo mg 300

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperuricemia in genere, gotta, calcolosi renale da acido urico, nefropatie da acido urico.

Coadiuvante nella terapia delle malattie mieloproliferative in trattamento con antiblastici.

Iperuricemia da terapia diuretica protratta, iperuricemia da nefropatia cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse: da 2 a 8 compresse al giorno, secondo prescrizione medica, dopo i pasti.

ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse: 1-2 compresse al giorno, secondo prescrizione medica, dopo i pasti.

È consigliabile iniziare il trattamento con una dose bassa di ALLOPURINOLO MOLTENI (100 mg/die) ed aumentare via via il dosaggio (di 100 mg/die settimanali) sino a raggiungere un'uricemia di 6 mg/100 ml, rimanendo nei limiti della dose massima consigliata (800 mg/die).

È opportuno diminuire il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale in rapporto alla funzionalità che va periodicamente controllata.

Per la prevenzione delle nefropatie uratiche conseguenti all'eccessivo catabolismo nucleoproteico nelle malattie neoplastiche, il trattamento con ALLOPURINOLO MOLTENI deve essere praticato, quando possibile, 2-3 giorni prima della terapia citotossica. Il trattamento può essere mantenuto durante tutta la terapia antitumorale.

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica si consiglia di somministrare dosi ridotte.

Test di funzionalità epatica periodici sono raccomandati durante le fasi iniziali della terapia.

Anziani

Particolare attenzione andrà posta nel mantenere il dosaggio al minimo necessario al mantenimento di normali livelli sierici ed urinari di acido urico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'allopurinolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Attacchi acuti di gotta.

Gravidanza accertata o presunta.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento con ALLOPURINOLO MOLTENI deve essere interrotto non appena compaiono reazioni cutanee o altri segni che possano indicare una reazione allergica.

In alcuni casi la reazione cutanea può essere seguita da reazioni allergiche più gravi come lesioni iperesfoliative, urticarioidi, purpuriche, quali la sindrome di Stevens-Johnson (eritema multiforme essudativo), e/o da vasculite generalizzata, epatotossicità irreversibile e, in rari casi, da morte.

Con l'uso di ALLOPURINOLO MOLTENI sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con ALLOPURINOLO MOLTENI deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN).

Le reazioni da ipersensibilità all'allopurinolo possono manifestarsi in modi molto diversi, comprendendo l'esantema maculo-papulare, la sindrome da ipersensibilità (nota anche come DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN).

Queste reazioni sono diagnosi cliniche; la loro comparsa costituisce la base per la decisione clinica. Se tali reazioni si verificano in qualunque momento durante il trattamento, l'allopurinolo deve essere sospeso immediatamente. La ri-somministrazione (re-challenge) non deve essere intrapresa in pazienti con sindrome di ipersensibilità e SJS/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee da ipersensibilità.

Allele HLA-B*5801

E' stato dimostrato che l'allele HLA-B*5801 è associato al rischio di sviluppare la sindrome da ipersensibilità correlata all'allopurinolo e la SJS/TEN. La frequenza dell'allele HLA-B*5801 varia ampiamente tra popolazioni etniche: fino al 20% nella popolazione cinese Han, 8-15% nella popolazione thailandese, circa il 12% nella popolazione coreana e 1-2% negli individui di origine giapponese o europea.

Lo screening di HLA-B*5801 deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con allopurinolo in sottogruppi di pazienti in cui la prevalenza di questo allele sia nota per essere alta. La malattia renale cronica può aumentare ancora di più il rischio in questi pazienti. Nel caso in cui non sia disponibile alcuna genotipizzazione per i pazienti con discendenza cinese Han, thailandese o coreana, i benefici devono essere attentamente valutati e i possibili maggiori rischi devono essere tenuti in considerazione prima di iniziare la terapia. L'uso della genotipizzazione non è stato stabilito in altre popolazioni di pazienti.

Se il paziente è un portatore noto di HLA-B*5801 (soprattutto in coloro che sono di origine cinese Han, thailandese o coreana), allopurinolo non deve essere iniziato salvo che non vi siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e si ritenga che i benefici superino il rischio. È richiesta attenzione aggiuntiva per i segni di ipersensibilità o SJS/TEN e il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento al primo insorgere dei sintomi.

SJS/TEN si può verificare anche nei pazienti negativi a HLA-B*5801, indipendentemente dalla loro origine etnica.

Disturbi della tiroide

Aumento dei valori di TSH (>5.5 μ IU/mL) è stato osservato in pazienti in trattamento a lungo termine con allopurinolo (5,8%) in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. E' richiesta cautela quando allopurinolo è usato in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.

In pazienti in terapia con allopurinolo è stato descritto un esiguo numero di casi di epatotossicità reversibile e in alcuni pazienti è stato osservato un aumento della fosfatasi alcalina sierica e delle transaminasi sieriche. Se si manifestano anoressia, perdita di peso o prurito in pazienti in terapia con allopurinolo, è opportuno includere nella valutazione diagnostica un esame della funzionalità epatica.

La dose di allopurinolo deve essere ridotta nei pazienti con patologie renali o epatiche.

Si raccomanda di eseguire periodici esami della funzionalità epatica durante la prima fase della terapia in pazienti con preesistenti malattie epatiche (vedere la sezione Posologia e modo di somministrazione).

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi più facilmente in pazienti con disturbi della funzionalità renale che assumono contemporaneamente allopurinolo e diuretici tiazidici.

Pertanto, in tale contesto clinico, la suddetta associazione va somministrata con cautela e i pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione.

L'iperuricemia asintomatica non è generalmente considerata di per sé una indicazione all'uso di allopurinolo. Modifiche dietetiche e nell'assunzione di fluidi, unitamente al trattamento della condizione di base, possono correggere l'uricemia.

Nelle condizioni in cui la velocità di formazione di urato è fortemente aumentata (ad esempio patologie maligne e relativo trattamento, sindrome di Lesch-Nyhan), la concentrazione assoluta di xantina nell'urina potrebbe, in rari casi, aumentare in maniera sufficiente da depositarsi nelle vie urinarie. Il rischio può essere minimizzato mediante idratazione adeguata in modo da ottenere una diluizione ottimale dell'urina.

La somministrazione iniziale di allopurinolo può acutizzare l'insorgenza degli attacchi gottosi anche in soggetti normouricemici. In questo caso può essere necessaria la somministrazione preventiva di colchicina (0,5 mg tre volte al giorno) per almeno un mese o antiinfiammatori fino a che gli attacchi diminuiscano di intensità e frequenza. Gli attacchi generalmente divengono più brevi e meno gravi dopo alcuni mesi di terapia.

Il trattamento con allopurinolo non deve essere iniziato fino a che non sia completamente terminato un precedente attacco acuto di gotta, dal momento che il trattamento con allopurinolo può indurre ulteriori attacchi.

La mobilizzazione degli urati dai depositi tissutali che causa la fluttuazione del livello ematico di acido urico può rappresentare una possibile spiegazione per questi episodi.

Anche con adeguata terapia con allopurinolo possono essere necessari molti mesi per giungere al controllo degli attacchi acuti.

Durante la terapia è opportuno assicurare la diuresi giornaliera di almeno 2 litri di urina neutra o alcalina mediante assunzione di liquidi appropriati.

Allopurinolo e il suo metabolita attivo primario ossipurinolo, sono eliminati dal rene. Per questo motivo alterazioni nella funzione renale hanno effetti profondi sul dosaggio.

In alcuni pazienti con malattie renali preesistenti o con bassa clearance degli urati è stata riscontrata una elevazione dell'azotemia durante la terapia con allopurinolo.

In pazienti con diminuita funzionalità renale o con malattie concomitanti che possono ripercuotersi su di essa, come l'ipertensione o il diabete mellito, va periodicamente controllata la funzionalità renale, in particolare l'azotemia e la creatininemia o la clearance della creatinina ed eventualmente riadattato il dosaggio di ALLOPURINOLO MOLTENI.

Se il disturbo della funzionalità renale aumenta, il dosaggio del farmaco va ridotto o ne va sospesa la somministrazione.

Tra i pazienti in cui la disfunzione renale è aumentata dopo l'inizio della terapia con allopurinolo, erano presenti malattie concomitanti quali mieloma multiplo o insufficienza cardiaca congestizia. L'insufficienza renale è anche frequentemente associata con nefropatia gottosa e raramente con reazioni di ipersensibilità associata a allopurinolo.

In pazienti in terapia con allopurinolo è stata riscontrata depressione midollare.

La maggior parte di questi pazienti assumeva terapie concomitanti in grado di produrre questo effetto. Ciò è avvenuto ad una distanza dall'inizio della terapia con allopurinolo variabile tra 6 settimane e 6 anni.

Raramente pazienti in terapia con il solo allopurinolo possono sviluppare depressione midollare di grado variabile, a carico di una o più linee cellulari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere il medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

6-Mercaptopurina ed azatioprina:

L'azatioprina viene metabolizzata a 6-mercaptopurina che viene inattivata dall'azione della xantina-ossidasi. In pazienti che ricevono mercaptopurina o azatioprina la concomitante somministrazione di 300-600 mg di allopurinolo al giorno rende necessaria una riduzione della dose di mercaptopurina o azatioprina a circa un quarto di quella abituale. Ciò in quanto l'inibizione della xantina-ossidasi determina un prolungamento dell'attività di questi farmaci.

La dose di mercaptopurina o azatioprina verrà successivamente adeguata in base alla valutazione della risposta terapeutica ed alla comparsa di effetti tossici.

Vidarabina (adenina arabinoside):

Le evidenze suggeriscono che l'emivita plasmatica di vidarabina è aumentata in presenza di allopurinolo. Quando i due prodotti sono usati in concomitanza è necessaria una vigilanza supplementare per riconoscerne gli effetti tossici potenziati.

Salicilati e farmaci uricosurici:

Ossipurinolo, il principale metabolita di allopurinolo ed esso stesso terapeuticamente attivo, è escreto dal rene analogamente all'urato. Pertanto, i farmaci con attività uricosurica come probenecid o dosi elevate di salicilato possono accelerare l'escrezione di ossipurinolo e diminuire in tal modo il grado di inibizione della xantina-ossidasi.

Ciò può ridurre l'attività terapeutica di allopurinolo, ma la significatività deve essere valutata in ogni singolo caso.

Clorpropamide:

L'emivita plasmatica della clorpropamide può essere prolungata da allopurinolo, dal momento che i due farmaci possono competere per l'escrezione nei tubuli renali. Il rischio di ipoglicemia secondaria a questo fenomeno può essere aumentato se allopurinolo e clorpropamide vengono somministrati contemporaneamente in presenza di insufficienza renale.

Anticoagulanti cumarinici:

Allopurinolo prolunga l'emivita dell'anticoagulante dicumarolo.

Sono stati segnalati rari casi di aumentato effetto di warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici somministrati con allopurinolo, pertanto, tutti i pazienti che assumono anticoagulanti devono controllare periodicamente il tempo di protrombina.

Fenitoina:

Allopurinolo può inibire l'ossidazione epatica della fenitoina ma il significato clinico di ciò non è chiarito.

Teofillina:

E' stata segnalata inibizione del metabolismo della teofillina. Il meccanismo di interazione può essere spiegato con il fatto che la xantina-ossidasi è coinvolta nella biotrasformazione della teofillina nell'uomo. I livelli di teofillina devono essere monitorati nei pazienti che iniziano o incrementano la terapia con allopurinolo.

Ampicillina/amoxicillina:

In pazienti che assumono, insieme ad allopurinolo, ampicillina o amoxicillina è stato descritto un aumento della frequenza di reazioni cutanee rispetto a pazienti che non ricevono alcuno dei due farmaci. La causa di questa associazione non è nota.

Tuttavia, si raccomanda che nei pazienti che assumono allopurinolo si usi, dove disponibile un'alternativa all'ampicillina/amoxicillina.

Ciclofosfamide e altri citotossici:

In pazienti con malattie neoplastiche, eccetto la leucemia, è stato descritto, in presenza di allopurinolo, un aumento della depressione midollare da ciclofosfamide e altri citotossici.

Ciò non è stato però confermato in un apposito studio in pazienti affetti da linfoma che ricevevano ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine e/o mecloretamina.

Citostatici

Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alogenidi alchilici), si verifica discrasia ematica più frequentemente di quando questi principi attivi sono somministrati da soli.

Pertanto, il monitoraggio della conta ematica deve essere eseguito ad intervalli regolari.

Ciclosporina:

Alcune segnalazioni suggeriscono che la concentrazione plasmatica di ciclosporina possa essere aumentata durante il trattamento concomitante con allopurinolo. Pertanto, in caso di somministrazione contemporanea dei due farmaci, si deve tenere presente la possibilità di un aumento della tossicità della ciclosporina.

Didanosina:

In volontari sani ed in pazienti affetti da HIV i valori plasmatici di C_{max} e AUC della didanosina sono risultati approssimativamente raddoppiati con il trattamento concomitante di allopurinolo (300 mg al giorno) senza influenzare l'emivita terminale. Pertanto, possono essere necessarie riduzioni della dose di didanosina quando usata in concomitanza con allopurinolo.

Diuretici tiazidici:

Le segnalazioni circa il fatto che l'uso concomitante di allopurinolo e diuretici tiazidici può contribuire all'aumento della tossicità da allopurinolo in alcuni pazienti sono state revisionate nel tentativo di stabilire il meccanismo e il rapporto di causa-effetto.

La revisione delle descrizioni dei casi clinici indica che la maggior parte dei pazienti ricevevano diuretici tiazidici per ipertensione e che spesso non erano state effettuate valutazioni che escludevano alterazioni della funzionalità renale secondarie a nefropatia ipertensiva.

Nonostante non sia stato stabilito un meccanismo o un rapporto di causa-effetto, è opportuno controllare la funzione renale in pazienti in terapia con allopurinolo e diuretici tiazidici, anche in assenza di insufficienza renale e il dosaggio va ulteriormente diminuito nei pazienti in terapia combinata se si rileva una diminuita funzionalità renale.

Tolbutamide:

E' stato dimostrato che la conversione della tolbutamide a metaboliti inattivi è catalizzata dalla xantina-ossidasi del fegato di ratto. L'eventuale rilievo sul piano clinico di queste osservazioni non è noto.

Alluminio idrossido:

Se è assunto contemporaneamente alluminio idrossido, allopurinolo può avere un effetto attenuato. Ci deve essere un intervallo di almeno 3 ore tra l'assunzione dei due medicinali.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Poichè in uno studio condotto con alte dosi di allopurinolo, somministrato per via i.p. nel topo, si sono osservate anomalie fetali, anche se in ulteriori studi per via orale effettuati nel ratto e nel coniglio non si è osservata alcuna anomalia, il prodotto è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Allopurinolo ed il suo metabolita oxipurinolo è escreto nel latte materno. Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno. Poichè l'allopurinolo passa nel latte materno ed il suo effetto sul lattante non è noto, la somministrazione del farmaco ad una madre che allatta va effettuata con cautela.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poichè il trattamento con ALLOPURINOLO MOLTENI può causare sonnolenza, i pazienti devono essere avvertiti di prendere le necessarie precauzioni qualora svolgano attività in cui è necessaria l'integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Queste categorie di frequenza sono usate per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ e $< 1\%$)

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$)

Molto raro $< 1/10.000$ ($< 0.01\%$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

L'incidenza è più alta in presenza di insufficienza renale e/o epatica.

Infezioni ed infestazioni

Molto raro: foruncolosi

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia aplastica.

Sono state ricevute segnalazioni molto rare di trombocitopenia, agranulocitosi ed anemia aplastica, in particolare in individui con funzione renale e/o epatica compromessa, rafforzando la necessità di cura particolare in questo gruppo di pazienti.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazione di ipersensibilità (comprese reazioni cutanee associate a esfoliazione, febbre, linfadenopatia, artralgia, eosinofilia, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

Molto raro: linfadenopatia angioimmunoblastica, reazione anafilattica, shock anafilattico acuto

Frequenza non nota: angioite necrotizzante, edema facciale, edema della lingua

Vasculite e risposta tissutale associata possono manifestarsi in molti modi (compresa epatite e insufficienza renale).

Raramente è stata descritta epatite granulomatosa, con o senza una chiara evidenza di ipersensibilità più generalizzata. Questa sembra essere reversibile dopo l'interruzione del trattamento con allopurinolo.

Un disturbo da ipersensibilità ritardata multi-organo (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, rash, vasculite, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epatosplenomegalia, test di funzionalità epatica alterati e sindrome da scomparsa dei dotti biliari intraepatici (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici) si manifesta in varie combinazioni. Anche altri organi possono essere coinvolti (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). Se tali reazioni si verificano, in qualunque momento durante il trattamento, il trattamento con allopurinolo deve essere interrotto immediatamente e in modo permanente.

Quando si sono verificate reazioni di ipersensibilità generalizzata al farmaco, era generalmente presente insufficienza renale e/o epatica, specialmente in quei casi in cui l'esito è stato fatale.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: diabete mellito, iperlipidemia

Disturbi psichiatrici

Molto raro: depressione

Frequenza non nota: confusione, insonnia

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: coma, paralisi, atassia, neuropatia, neuriti, parestesia, sonnolenza, cefalea, alterazioni del gusto

Patologie dell'occhio

Molto raro: cataratta, disturbi visivi, alterazioni maculari

Frequenza non nota: irite, congiuntivite, ambliopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: vertigini

Frequenza non nota: tinnito

Patologie cardiache

Molto raro: angina, bradicardia

Frequenza non nota: pericardite

Patologie vascolari

Raro: ecchimosi

Molto raro: ipertensione, ematemesi

Frequenza non nota: malattia vascolare periferica, tromboflebiti, vasodilatazione, ipotensione

Patologie gastrointestinali

Non comune: vomito, nausea, diarrea, gastrite, dispepsia, dolori addominali intermittenti

Molto raro: ematemesi, stomatite, steatorrea, modifica delle abitudini intestinali

Frequenza non nota: ingrandimento delle ghiandole salivari, faringite, pancreatite emorragica

Nei primi studi clinici furono segnalati casi di nausea e vomito che tuttavia non costituiscono un problema significativo e possono essere evitati assumendo allopurinolo dopo i pasti.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite (compresa necrosi epatica ed epatite granulomatosa), epatomegalia, ittero, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di SGOT/SGPT, aumento della gamma-glutamilttransferasi, iperbilirubinemia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (vedere il paragrafo Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Raro: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Dress

Molto raro: alopecia, capelli scoloriti, angioedema

Frequenza non nota: edema cutaneo, sudorazione

Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. Esse possono essere: prurito, orticaria, eruzioni maculopapulari, alcune volte squamose o purpuriche e raramente esfoliative. In questi casi la terapia con allopurinolo deve essere interrotta immediatamente. Dopo guarigione delle reazioni più lievi, allopurinolo può essere di nuovo somministrato, a basse dosi, (p.e. 50 mg/die) che possono essere gradualmente aumentate. Se la reazione cutanea dovesse riapparire, allora la somministrazione di allopurinolo va definitivamente sospesa.

L'incidenza di reazioni cutanee può essere aumentata in presenza di insufficienza renale.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) associate a brividi, febbre, linfadenopatia, artralgia, eosinofilia, e lieve leucocitosi o leucopenia, sono state segnalate (vedere paragrafo 4.4).

Vasculiti secondarie e risposte tissutali possono manifestarsi in vari modi compresa l'epatite, l'ittero colestatico, la nefrite interstiziale e molto raramente l'epilessia.

In questi casi la terapia con allopurinolo deve essere interrotta in modo permanente. I corticosteroidi possono essere utilmente impiegati per trattare queste manifestazioni.

Patologie renali e urinarie

Raro: insufficienza renale, uremia

Molto raro: ematuria

Frequenza non nota: enuresi notturna, nefrite

In pazienti che hanno sviluppato gotta in seguito a glomerulonefrite cronica o pielonefrite cronica è stata osservata albuminuria.

In malattie con aumentata produzione di urati si può avere precipitazione di xantina nel tratto urinario. La terapia con allopurinolo può portare a dissoluzione parziale di calcoli renali/pelvici di acido urico con rischio remoto di blocco dei medesimi nell'uretere.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: infertilità, impotenza, ginecomastia

Qualora si rilevino casi di dispermia, interrompere il trattamento, ciò che consentirà la reversibilità del sintomo.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: miopatie

Esami diagnostici: aumento dell'ormone tireotropo*

*Il verificarsi dell'aumento dell'ormone tireotropo (TSH) negli studi rilevanti non ha segnalato un impatto sui livelli di T4 libero o ha determinato livelli di TSH indicativi di ipotiroidismo subclinico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

E' stata segnalata ingestione fino a 22,5 g di allopurinolo senza effetti avversi. Sintomi e segni comprendenti nausea, vomito, diarrea e capogiri sono stati riferiti in pazienti che avevano ingerito 20 g di allopurinolo. Il recupero si è verificato in seguito a misure generali di supporto. Un massiccio assorbimento di allopurinolo può comportare una notevole inibizione dell'attività della xantina-ossidasi, che non dovrebbe avere effetti

indesiderati se non quello di influenzare la terapia farmacologica concomitante, in particolare con 6-mercaptopurina e/o azatioprina. Un'idratazione adeguata per mantenere una diuresi ottimale facilita l'escrezione di allopurinolo e dei suoi metaboliti.

Si può ricorrere alla dialisi se ritenuto necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema muscolo-scheletrico, preparazioni anti-gottose – Codice ATC M04AA01

L'allopurinolo inibisce la xantino-ossidasi, enzima che catalizza la trasformazione dell'ipoxantina in xantina e di quest'ultima in acido urico. L'allopurinolo riduce la formazione dell'acido urico anche perchè l'inibizione della xantino-ossidasi fa sì che aumentino le quantità di ipoxantina e xantina riutilizzabili nel ciclo metabolico delle purine. In tal modo, per un meccanismo di retroinibizione, si ha una riduzione della sintesi delle purine. Riducendo la formazione di acido urico, l'allopurinolo determina un abbassamento dell'uricemia e dell'uricosuria, a differenza degli uricosurici che invece aumentano l'uricosuria per un incremento dell'escrezione renale dell'acido. La riduzione di acido urico o di urati permette la mobilizzazione e la dissoluzione dei depositi degli urati nella pelle, nelle ossa, nelle articolazioni e nel tessuto renale-interstiziale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'allopurinolo è rapidamente assorbito nel primo tratto intestinale. Nell'uomo ha un'emivita plasmatica di circa 1 ora ed è rapidamente trasformato nel suo principale metabolita, l'ossipurinolo, anch'esso attivo. L'emivita plasmatica dell'ossipurinolo varia da 15 a 30 ore. Sia l'allopurinolo che l'ossipurinolo sono escreti principalmente per via renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto, la tossicità acuta DL_{50} , per somministrazione i.p., è di 900 mg/kg.

Nell'uomo, la minima dose tossica che risulta dalla letteratura è di 21,4 mg/kg, per somministrazione intermittente durante 5 giorni. I segni tossici riguardavano il SNC, il fegato ed il sangue.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse:
lattosio, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, talco.

ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse:
povidone, carbossimetilamido, cellulosa microgranulare, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse: astuccio contenente 2 blister in PVC/alluminio da 25 compresse

ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse: astuccio contenente 2 blister in PVC/alluminio da 15 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A., Strada Statale 67, località Granatieri, Scandicci (Firenze).

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALLOPURINOLO MOLTENI 100 mg compresse – 50 compresse: 022441036

ALLOPURINOLO MOLTENI 300 mg compresse – 30 compresse: 022441048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 1972/Giugno 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco