

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Allopurinolo Teva Italia 100 mg compresse

Allopurinolo Teva Italia 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 o 300 mg di allopurinolo.

Eccipienti con effetti noti

100 mg: Ogni compressa contiene lattosio monoidrato equivalente a 57 mg di lattosio.

300 mg: Ogni compressa contiene lattosio monoidrato equivalente a 171 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

100 mg: Compresse rotonde biconvesse di colore bianco, con impresso "4K1 4K1" su un lato e linea d'incisione su entrambi i lati. La linea d'incisione serve solo per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

300 mg: Compresse rotonde biconvesse di colore bianco, con impresso "2K1 2K1" su un lato e linea d'incisione sull'altro lato. La linea d'incisione serve solo per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Allopurinolo è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti:

Adulti

- Tutte le forme di iperuricemia non controllabili mediante la dieta, fra cui iperuricemia secondaria di origine diversa e nelle complicanze cliniche di stati iperuricemici, gotta particolarmente evidente, nefropatia da urati e per la dissoluzione e prevenzione di calcoli di acido urico.
- Gestione di calcoli misti di ossalato di calcio ricorrenti in concomitanza con iperuricemia, nel caso in cui modifiche all'apporto dei liquidi e misure dietetiche o simili non abbiano avuto successo.

Bambini e adolescenti

- Iperuricemia secondaria di origine diversa
- Nefropatia da acido urico nel corso del trattamento della leucemia
- Disordini ereditari dovuti a deficit enzimatici, sindrome di Lesch-Nyhan (deficit parziale o totale della ipoxantina guanina fosforibosil trasferasi) e deficit della adenina fosforibosil trasferasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso orale.

Adulti

2 - 10 mg/kg di peso corporeo/die oppure 100 - 200 mg al giorno in condizioni lievi, 300 - 600 mg al giorno in condizioni moderatamente gravi oppure 700 - 900 mg al giorno in condizioni gravi.

L'allopurinolo deve essere introdotto a basse dosi, per es. 100 mg/die per ridurre il rischio di reazioni avverse, aumentandole solo se la risposta degli urati sierici non è soddisfacente. Occorre adottare ulteriore cautela in caso di funzionalità renale compromessa (vedere Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali).

Popolazione pediatrica (fino all'età di 15 anni)

10 - 20 mg/kg di peso corporeo/die fino a un massimo di 400 mg al giorno somministrati suddivisi in 3 dosi.

L'uso nei bambini è raramente indicato, ad eccezione di condizioni maligne, in particolar modo nella leucemia e in certi disturbi enzimatici, per esempio nella sindrome di Lesch-Nyhan.

Anziani

Non vi sono raccomandazioni posologiche specifiche, si raccomanda la dose più bassa in grado di produrre una riduzione soddisfacente dell'urato. Vedere le raccomandazioni sulla dose al paragrafo *Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali* (vedere anche il paragrafo 4.4).

Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali

L'allopurinolo e i suoi metaboliti sono escreti per via renale, pertanto una funzionalità renale compromessa può comportare ritenzione del farmaco e/o dei suoi metaboliti. Di conseguenza, l'emivita nel plasma potrebbe risultare prolungata. Il programma che segue potrebbe fungere da guida per la regolazione delle dosi in caso di danno renale:

Clearance della creatinina

>20 ml/min

10-20 ml/min

<10 ml/min

Dose

dose normale

100-200 mg / die

100 mg/die o intervalli di dose più prolungati

In presenza di funzionalità renale compromessa si dovrà prestare attenzione, iniziando il trattamento con una dose massima di 100 mg/die e aumentandola solo se i valori dei livelli sierici e/o urinari non si riducono adeguatamente. In caso di grave insufficienza renale, può essere consigliabile usare meno di 100 mg/die o usare dosi singole di 100 mg ad intervalli maggiori di un giorno.

Se è disponibile un monitoraggio della concentrazione di ossipurinolo nel plasma, la dose deve essere regolata per mantenere i livelli plasmatici di ossipurinolo al di sotto di 100 micromoli/litro (15,2 microgrammi/ml).

Raccomandazioni posologiche nella dialisi renale

L'allopurinolo e i suoi metaboliti vengono rimossi attraverso la dialisi renale. Se è necessaria la dialisi per due o tre volte a settimana, si dovrà prendere in considerazione uno schema posologico alternativo pari a 300-400 mg di allopurinolo immediatamente dopo ogni dialisi, sospendendolo nell'intervallo.

Posologia in caso di compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono assumere dosi ridotte. Si raccomanda di eseguire esami periodici della funzionalità epatica nelle prime fasi della terapia.

Trattamento di condizioni di elevato ricambio dell'urato, per es. neoplasie, sindrome di Lesch-Nyhan

Prima di cominciare la terapia citotossica, è consigliabile utilizzare l'allopurinolo per correggere l'iperuricemia e/o l'iperuricosuria esistenti. È importante assicurare un'adeguata idratazione per mantenere la diuresi ottimale e tentare l'alcalinizzazione delle urine al fine di aumentare la solubilità dell'urato/acido urico urinario. Le dosi di allopurinolo devono essere le più basse.

Se la funzionalità renale è stata compromessa da nefropatia da urati o da altra patologia, seguire i consigli riportati nel paragrafo *Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali*.

Queste precauzioni possono ridurre il rischio di deposito di xantina e/o ossipurinolo e la conseguente complicazione della situazione clinica. (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

Consigli per il monitoraggio: la dose deve essere regolata monitorando a intervalli adeguati le concentrazioni di urati nel siero e i livelli di urato/acido urico urinario.

Modo di somministrazione

L'allopurinolo può essere assunto una volta al giorno per via orale. Al fine di aumentare la tollerabilità a livello gastrointestinale, si consiglia di assumerlo dopo un pasto. Se la dose giornaliera supera i 300 mg e vi è evidente intolleranza gastrointestinale, può essere opportuno suddividere le somministrazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Attacchi di gotta acuti: il trattamento con allopurinolo non deve essere iniziato finché un attacco acuto di gotta non sia terminato completamente, in quanto si potrebbero verificare nuovi attacchi.

Nelle fasi iniziali del trattamento con allopurinolo, come con gli uricosurici, si potrebbe scatenare un attacco acuto di artrite gottosa. È pertanto consigliabile somministrare una profilassi con un adeguato agente antiinfiammatorio, o con colchicina, per almeno un mese. Consultare la letteratura per maggiori dettagli sulla dose adeguata, le precauzioni e le avvertenze.

Qualora gli attacchi acuti si sviluppino nei pazienti durante la terapia con allopurinolo, il trattamento deve essere continuato alla stessa dose, mentre l'attacco acuto deve essere trattato con un adeguato agente antiinfiammatorio.

L'allopurinolo non deve essere prescritto ai pazienti trattati con azatioprina o 6-mercaptopurina, a meno che la dose di tali farmaci non venga ridotta a un quarto della dose prescritta precedentemente (vedere paragrafo 4.5).

Danno renale o compromissione epatica: i pazienti con danno renale o compromissione epatica devono assumere dosi ridotte (vedere paragrafo 4.2). I pazienti in terapia per ipertensione o insufficienza cardiaca, per esempio con diuretici o ACE inibitori, possono presentare un danneggiamento concomitante della funzionalità renale. In questi pazienti l'allopurinolo deve essere impiegato con cautela.

Generalmente, l'iperuricemia *asintomatica*, di per sé, non è considerata un'indicazione per l'uso di allopurinolo. Tale condizione può essere corretta attraverso modifiche all'apporto di liquidi o misure dietetiche, unitamente al trattamento della condizione di base.

Deposito di xantine: in condizioni in cui la velocità di formazione di urati risulti notevolmente aumentata (per es. patologie maligne e relativi trattamenti, sindrome Lesch-Nyhan), la concentrazione assoluta di xantine nelle urine potrebbe, in rari casi, aumentare in modo sufficiente per consentire il deposito nel tratto urinario. Questo rischio può essere ridotto mediante un'adeguata idratazione al fine di ottenere una diluizione ottimale delle urine.

Ristagno di calcoli renali di acido urico: una terapia adeguata con allopurinolo induce la dissoluzione di grossi calcoli di acido urico nella pelvi renale, con una possibilità remota di ristagno nell'uretere.

Nel trattamento della gotta renale e dei calcoli di acido urico, il volume di urina prodotto dovrebbe essere di almeno 2 litri al giorno e il pH urinario deve rientrare in un intervallo compreso fra 6,4 e 6,8.

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 (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (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. (vedere paragrafo 4.8 - Disturbi del sistema immunitario e Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo).

Danno renale cronico

Il danno renale cronico e l'uso concomitante di diuretici, specialmente diuretici tiazidici, possono aumentare il rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità, comprese SJS/TEN associate con allopurinolo. È richiesta una vigilanza aggiuntiva per i segni di sindrome da ipersensibilità, o SJS/TEN, ed il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente e in modo permanente il trattamento alla prima comparsa dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

*Allele HLA-B*5801*

È 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 le varie etnie: fino al 20% nella popolazione cinese Han, 8-15% nella popolazione thailandese, circa il 12% nella popolazione coreana e 1-2% nei soggetti 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 HLA-B*5801 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 i rischi. È richiesta una vigilanza aggiuntiva per i segni di sindrome da ipersensibilità, o SJS/TEN, ed il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento alla prima comparsa dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

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 µIU / 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. È richiesta cautela quando allopurinolo è usato in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.

Eccipienti

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

6-mercaptopurina e azatioprina: nella somministrazione concomitante con allopurinolo, la dose di 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere ridotta al 25% della dose normale. L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi e neutralizza l'inattivazione metabolica dell'azatioprina e della 6-mercaptopurina. Le concentrazioni nel siero di questi prodotti medicinali possono raggiungere livelli tossici se non si interviene con riduzioni delle dosi.

Vidarabina (adenina arabinoside): le evidenze indicano che l'emivita plasmatica della vidarabina aumenta in presenza di allopurinolo. Quando i due prodotti vengono utilizzati insieme, è necessaria una vigilanza aggiuntiva per riconoscere gli effetti tossici aumentati.

Salicilati e agenti uricosurici: l'ossipurinolo, il maggiore metabolita dell'allopurinolo e di per sé terapeuticamente attivo, viene escreto attraverso i reni in modo simile agli urati. Pertanto, i farmaci con attività uricosurica come probenecid, o dosi elevate di salicilato, possono accelerare l'escrezione dell'ossipurinolo. Questo può ridurre l'attività terapeutica dell'allopurinolo, ma la sua rilevanza deve essere valutata caso per caso.

Clorpropamide: se l'allopurinolo viene somministrato in concomitanza con la clorpropamide in caso di ridotta funzionalità renale, vi può essere un aumento del rischio di prolungata attività ipoglicemica in quanto l'allopurinolo e la clorpropamide possono competere per l'escrezione nel tubulo renale. L'aggiustamento del dosaggio della clorpropamide può essere necessario durante il trattamento con l'allopurinolo.

Anticoagulanti cumarinici: sono stati riportati rari casi di aumentato effetto di warfarin e altri anticoagulanti cumarinici quando co-somministrati con allopurinolo. Pertanto tutti i pazienti che ricevono anticoagulanti devono essere monitorati attentamente.

Fenitoina: l'allopurinolo può inibire l'ossidazione epatica della fenitoina, ma non è stata dimostrata la rilevanza clinica.

Teofillina: sono stati segnalati casi di 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 aumentano, la terapia con allopurinolo.

Ampicillina/Amoxicillina: è stato segnalato un aumento della frequenza di eruzioni cutanee in pazienti che assumono ampicillina, o amoxicillina, insieme all'allopurinolo rispetto ai pazienti che non assumono entrambi i farmaci. La causa dell'associazione riportata non è stata stabilita. Tuttavia, nei pazienti che assumono allopurinolo si raccomanda di utilizzare, ove disponibile, un'alternativa all'ampicillina o all'amoxicillina.

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: i casi segnalati indicano che le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina possono aumentare nel corso del trattamento concomitante con allopurinolo. La possibilità di un aumento della tossicità della ciclosporina deve essere presa in considerazione qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente.

Didanosina: nei volontari sani e nei pazienti affetti da HIV che assumono didanosina, i valori C_{max} e AUC di didanosina nel plasma sono risultati pressoché raddoppiati in seguito al trattamento concomitante con allopurinolo (300 mg al giorno), ma senza interferenze sull'emivita terminale. In generale, la somministrazione concomitante di questi 2 farmaci non è raccomandata. Qualora l'uso concomitante fosse inevitabile, può essere necessario ridurre la dose di didanosina e i pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza.

Diuretici: è stata riportata un'interazione tra l'allopurinolo e la furosemide che si traduce in un aumento delle concentrazioni sieriche di urato e plasmatiche di oxipurinolo.

È stato riportato un aumento del rischio di ipersensibilità quando l'allopurinolo è somministrato con diuretici, in particolare tiazidi, specialmente in presenza di insufficienza renale.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE): con la somministrazione concomitante di allopurinolo e ACE inibitori, può aumentare il rischio di reazioni cutanee, in particolare nei casi di insufficienza renale cronica.

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono evidenze sufficienti sulla sicurezza dell'allopurinolo in gravidanza. Gli studi condotti sulla tossicità riproduttiva negli animali hanno prodotto risultati contrastanti (vedere paragrafo 5.3).

L'allopurinolo deve essere usato nel corso della gravidanza solo se non esistono alternative più sicure e qualora la malattia stessa comporti rischi per la madre o per il bambino.

Allattamento

Allopurinolo ed il suo metabolita oxipurinolo sono escreti nel latte materno. Sono state rilevate concentrazioni pari a 1,4 mg/litro di allopurinolo e 53,7 mg/litro di ossipurinolo nel latte materno di donne che assumevano allopurinolo in dosi di 300 mg/die. Tuttavia, non vi sono dati disponibili riguardo agli effetti dell'allopurinolo o dei suoi metaboliti sul lattante.

Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno. La decisione in merito alla sospensione dell'allattamento al seno o della sospensione/rinuncia alla terapia con allopurinolo deve tenere in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi della terapia per la donna.

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

Poiché sono stati segnalati casi di reazioni avverse come vertigini, sonnolenza e atassia in pazienti che assumevano allopurinolo, i pazienti devono essere molto cauti prima di mettersi al volante di un veicolo, usare macchinari o partecipare ad attività pericolose finché non siano sicuri che l'allopurinolo non influisca negativamente sulle prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Per questo prodotto non è disponibile una documentazione clinica aggiornata che possa essere impiegata come supporto per determinare la frequenza degli effetti indesiderati. L'incidenza degli effetti indesiderati può variare a seconda della dose somministrata e se il farmaco viene somministrato in associazione con altri agenti terapeutici.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse al farmaco riportate di seguito sono delle stime: per la maggior parte delle reazioni non sono disponibili dati idonei per il calcolo dell'incidenza. Le reazioni avverse al farmaco individuate attraverso la sorveglianza post-marketing sono state considerate rare o molto rare. Sono state adottate le seguenti convenzioni per la classificazione della frequenza:

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

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

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

L'incidenza delle reazioni avverse è maggiore in presenza di patologie renali e/o epatiche.

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto raro	Foruncolosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Agranulocitosi ¹ Trombocitopenia ¹ Anemia aplastica ¹ Leucopenia Leucocitosi Eosinofilia Aplasia specifica della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni da ipersensibilità ²
	Molto raro	Linfadenopatia angioimmunoblastica ³ Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Diabete mellito Iperlipidemia
Disturbi psichiatrici	Molto raro	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Coma Paralisi Atassia Neuropatia periferica Parestesia Sonnolenza Cefalea Perversione del gusto
Patologie dell'occhio	Molto raro	Cataratta Disturbi della vista Alterazioni maculari
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto raro	Vertigine
Patologie cardiache	Molto raro	Angina Bradycardia
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolore epigastrico Vomito ⁴ Nausea ⁴ Diarrea
	Molto raro	Ematemesi ricorrente Steatorrea Stomatite Modificazioni delle abitudini intestinali
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumenti asintomatici nei test di funzionalità epatica ⁵
	Raro	Epatite (compresa necrosi epatica ed epatite granulomatosa) ⁵
Patologie della cute e del tessuto	Comune	Eruzione cutanea

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
sottocutaneo	Raro	Sindrome di Steven-Johnson / Necrolisi epidermica tossica ⁶
	Molto raro	Angioedema ⁷ Eruzione fissa da farmaci Alopecia Scolorimento dei capelli
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore muscolare
Patologie renali e urinarie	Raro	Urolitiasi
	Molto raro	Ematuria Uremia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Infertilità maschile Disfunzione erettile Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto raro	Edema Malessere generale Astenia Febbre ⁸
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'ormone tireotropo ⁹

¹ 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.

² Reazioni gravi di ipersensibilità, comprese reazioni cutanee associate a esfoliazione, febbre, linfadenopatia, artralgia e/o eosinofilia, compresa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, si verificano raramente (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo). Vasculiti associate a risposte tissutali possono manifestarsi in diversi modi, compresi epatite, danno renale, colangite acuta, calcoli di xantina e, molto raramente, crisi convulsive. Sono stati riportati casi molto rari di shock anafilattico. Se si verificano tali reazioni, in qualsiasi momento nel corso del trattamento, sospendere *immediatamente e in modo permanente* la terapia con allopurinolo. I corticosteroidi possono essere di aiuto nel rispondere alle reazioni di ipersensibilità cutanea. Un disturbo da ipersensibilità multi-organo ritardata (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, allopurinolo deve essere interrotto *immediatamente e in modo permanente*. Quando si sono verificate reazioni da ipersensibilità generalizzate, in particolare ad esito fatale, erano solitamente presenti disturbi renali e/o epatici.

³ La linfadenopatia angioimmunoblastica è stata descritta molto raramente in seguito a biopsia di una linfadenopatia generalizzata. Sembra che sia reversibile con la sospensione dell'allopurinolo.

⁴ Sono stati riportati casi di nausea e vomito nei primi studi clinici. Per aumentare la tollerabilità a livello gastrointestinale, l'allopurinolo deve essere assunto dopo un pasto.

⁵ La disfunzione epatica è stata riportata senza prove evidenti di una maggiore ipersensibilità generalizzata.

⁶ Le reazioni cutanee sono le più comuni e possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento. Possono essere pruriginose, maculopapulari, talvolta con formazione di scaglie, a volte purpuriche e raramente esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN). Qualora si verificassero tali reazioni, sospendere *immediatamente* la somministrazione di allopurinolo. Il rischio più elevato per SJS e TEN, o altre reazioni di ipersensibilità gravi, è entro le prime settimane di trattamento. I migliori risultati nella gestione di tali reazioni provengono dalla diagnosi precoce e dalla sospensione immediata del trattamento con qualsiasi farmaco sospetto. È stato dimostrato che l'allele HLA-B*5801 è associato al rischio di sviluppare la sindrome da ipersensibilità correlata all'allopurinolo e SJS/TEN. Non è stato stabilito l'uso della genotipizzazione come strumento di screening per prendere decisioni sul trattamento con l'allopurinolo.

Una volta guarite le reazioni lievi, se si desidera, è possibile reintrodurre l'allopurinolo in piccole dosi (per es. 50 mg/die) aumentandole gradualmente. Se l'eruzione cutanea si ripresenta, l'allopurinolo deve essere sospeso *in modo permanente* in quanto si potrebbero verificare reazioni di ipersensibilità più gravi (vedere paragrafo Disturbi del sistema immunitario). Se SJS/TEN, o altre reazioni gravi di ipersensibilità non possono essere escluse, NON reintrodurre l'Allopurinolo a causa della possibilità di una reazione grave o addirittura fatale.

La diagnosi clinica di SJS/TEN resta la base per il processo decisionale. Se tali reazioni si verificano in qualsiasi momento durante il trattamento, allopurinolo deve essere sospeso *immediatamente e permanentemente*.

⁷ Sono stati segnalati casi di angioedema con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità più generalizzata.

⁸ Sono stati riportati casi di febbre con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità più generalizzata verso l'allopurinolo (vedere Disturbi del sistema immunitario).

⁹ 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di ingestione fino a 22,5 g di allopurinolo senza effetti avversi. Sono stati segnalati sintomi e segni compresi nausea, vomito, diarrea e vertigini in un paziente che aveva ingerito 20 g di allopurinolo.

Si è avuta remissione a seguito di misure di supporto generali.

Un assorbimento massiccio di allopurinolo può portare a un'inibizione notevole dell'attività della xantina ossidasi che non dovrebbe avere effetti negativi a meno che non riguardino medicinali concomitanti, in particolare con la 6-mercaptopurina e/o azatioprina.

Un'adeguata idratazione, al fine di mantenere una diuresi ottimale, facilita l'escrezione dell'allopurinolo e dei suoi metaboliti. Se ritenuto necessario si può ricorrere all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati inibenti la produzione di acido urico.

Codice ATC: M04A A01

Meccanismo di azione

L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi. L'allopurinolo e il suo metabolita principale, l'ossipurinolo, riducono il livello di acido urico nel plasma e nelle urine inibendo la xantina ossidasi, l'enzima catalizzatore dell'ossidazione dell'ipoxantina in xantina e della xantina in acido urico. Oltre all'inibizione del catabolismo delle purine, in alcuni pazienti iperuricemici, ma non in tutti, la biosintesi ex novo delle purine viene depressa tramite la retroinibizione dell'ipoxantina guanina fosforibosil trasferasi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'allopurinolo è attivo quando somministrato per via orale e viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale superiore. Gli studi hanno rilevato la presenza di allopurinolo nel sangue a distanza di 30-60 minuti dalla somministrazione. La biodisponibilità stimata varia dal 67% al 90%. In generale, i livelli massimi di allopurinolo nel plasma si verificano approssimativamente a distanza di 1,5 ore dalla somministrazione orale, ma diminuiscono rapidamente e sono scarsamente rilevabili dopo 6 ore. I livelli massimi di ossipurinolo si verificano generalmente dopo 3-5 ore dalla somministrazione orale di allopurinolo e sono molto più prolungati.

Distribuzione

L'allopurinolo è scarsamente legato alle proteine plasmatiche e, pertanto, si ritiene che le variazioni del legame proteico non alterino la clearance in modo significativo. Il volume di distribuzione apparente dell'allopurinolo è di circa 1,6 litri/kg, il che indica un assorbimento relativamente ampio da parte dei tessuti. Le concentrazioni di allopurinolo nei tessuti non sono state riportate nell'uomo, ma è probabile che l'allopurinolo e l'ossipurinolo siano presenti in concentrazioni più elevate nel fegato e nelle mucose intestinali, dove l'attività della xantina ossidasi è elevata.

Biotrasformazione

Il principale metabolita dell'allopurinolo è l'ossipurinolo. Altri metaboliti dell'allopurinolo comprendono l'allopurinolo-riboside e l'ossipurinolo-7 riboside.

Eliminazione

Il 20% circa dell'allopurinolo ingerito viene escreto nelle feci nell'arco di 48 – 72 ore. L'allopurinolo viene eliminato principalmente per conversione metabolica in ossipurinolo mediante la xantina ossidasi e l'aldeide ossidasi, con meno del 10% del farmaco immodificato escreto nelle urine. L'allopurinolo ha un'emivita plasmatica di circa 0,5-1,5 ore.

L'ossipurinolo è un inibitore della xantina ossidasi meno potente rispetto all'allopurinolo, ma l'emivita plasmatica dell'ossipurinolo è di gran lunga maggiore. Le stime, nell'uomo, variano da 13 a 30 ore. Pertanto, con una singola dose giornaliera di allopurinolo si ottiene un'inibizione efficace della xantina-ossidasi per 24 ore. I pazienti con funzionalità renale normale accumuleranno gradualmente l'ossipurinolo fino al raggiungimento di una concentrazione plasmatica di ossipurinolo stabile. Tali pazienti, che assumono 300 mg di allopurinolo al giorno, presentano generalmente concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo pari a 5-10 mg/litro.

L'ossipurinolo viene eliminato immodificato nelle urine, ma ha un'emivita di eliminazione lunga in quanto subisce il riassorbimento tubulare. I valori riportati per l'emivita di eliminazione variano da 13,6 a 29 ore. Le elevate discrepanze nei suddetti valori possono essere dovute alle differenze fra i disegni degli studi e/o alla clearance della creatinina nei pazienti.

Farmacocinetica nei pazienti con danno renale.

La clearance dell'allopurinolo e dell'ossipurinolo è notevolmente minore nei pazienti con funzionalità renale compromessa e, di conseguenza, nella terapia cronica i livelli nel plasma risultano più elevati. I pazienti con danno renale, in cui i valori della clearance della creatinina risultavano compresi fra 10 e 20 ml/min, hanno evidenziato concentrazioni di ossipurinolo nel plasma pari a circa 30 mg/litro in seguito a trattamento prolungato con 300 mg di allopurinolo al giorno. Questa è, approssimativamente, la

concentrazione che si raggiungerebbe con dosi pari a 600 mg/die nei soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, nei pazienti con danno renale è necessaria una riduzione della dose di allopurinolo.

Farmacocinetica nei pazienti anziani.

La cinetica del farmaco non dovrebbe risultare alterata, se non nei casi di deterioramento della funzionalità renale (vedere il paragrafo Farmacocinetica nei pazienti con danno renale).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità e Cancerogenicità

Studi citogenetici dimostrano che l'allopurinolo non induce aberrazioni cromosomiche nelle cellule umane del sangue *in vitro* a concentrazioni fino a 100 µg/ml e *in vivo* a dosi fino a 600 mg/giorno per un periodo medio di 40 mesi.

L'allopurinolo non produce composti nitrosi *in vitro* né influenza la trasformazione linfocitaria *in vitro*.

Gli studi biochimici e altri studi citologici suggeriscono fortemente che l'allopurinolo non ha effetti deleteri sul DNA in nessuna fase del ciclo cellulare e non è mutageno.

Non sono state riscontrate prove di cancerogenicità nei topi e nei ratti trattati con l'allopurinolo per un massimo di 2 anni.

Teratogenicità

Uno studio in topi cui sono state somministrate dosi intraperitoneali pari a 50 o 100 mg/kg al 10° o 13° giorno di gestazione ha evidenziato anomalie del feto, tuttavia in uno studio simile nel ratto con dosi pari a 120 mg/kg al 12° giorno di gestazione non si sono osservate anomalie. Ampi studi condotti su dosi elevate di allopurinolo somministrate per via orale nel topo fino a 100 mg/kg/die, nel ratto fino a 200 mg/kg/die e nel coniglio fino a 150 mg/kg/die dall'8° fino al 16° giorno di gestazione non hanno evidenziato effetti teratogeni.

Uno studio *in vitro* con l'impiego di ghiandole salivari del feto del topo, poste in coltura per la rilevazione di effetti embriotossici, ha indicato che l'allopurinolo non dovrebbe causare embriotossicità senza causare anche tossicità materna.

Da esperimenti su animali è risultato che l'applicazione a lungo termine di dosi elevate di allopurinolo ha comportato la formazione di precipitati di xantina (urolitiasi) con conseguenti mutamenti morfologici negli organi urinari.

Non si dispone di ulteriori dati non clinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica oltre quelli inclusi in altre sezioni del presente RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Amido di mais
Cellulosa in polvere
Carbossimetilamido sodico (di tipo A)
Sodio laurilsolfato
Povidone K30
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister trasparente PVC/PVdC/Alluminio:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flacone in HDPE:

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in PVC/PVdC /alluminio. Le confezioni disponibili sono:

Allopurinolo Teva Italia 100 mg compresse: confezioni da 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 e 500 compresse e confezione ospedaliera da 50 compresse.

Allopurinolo Teva Italia 300 mg compresse: confezioni da 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 e 500 compresse e confezione ospedaliera da 50 compresse.

Il medicinale è disponibile anche in flaconi HDPE nelle seguenti confezioni:

Allopurinolo Teva Italia 100 mg compresse: 30 compresse in flacone da 35 ml o 100 compresse in flacone da 35 ml

Allopurinolo Teva Italia 300 mg compresse: 30 compresse in flacone da 35 ml or 100 compresse in flacone da 100 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 040180010 - "100 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180022 - "100 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180034 - "100 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180046 - "100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180059 - "100 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180061 - "100 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180073 - "100 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180085 - "100 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

A.I.C. 040180097 - "100 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180109 - "100 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180111 - "100 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
CONFEZIONE OSPEDALIERA
A.I.C. 040180123 - "300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180135 - "300 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180147 - "300 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180150 - "300 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180162 - "300 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180174 - "300 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180186 - "300 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180198 - "300 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180200 - "300 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180212 - "300 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
CONFEZIONE OSPEDALIERA
A.I.C. 040180224 - "100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
A.I.C. 040180236 - "100 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
A.I.C. 040180248 - "300 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
A.I.C. 040180251 - "300 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
A.I.C. 040180263 - "100 MG COMPRESSE" 105 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
A.I.C. 040180275 - "300 MG COMPRESSE" 105 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Gennaio 2011

Data del rinnovo più recente: 09 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO