

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Allopurinolo Sandoz 100 mg compresse

Allopurinolo Sandoz 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Allopurinolo Sandoz 100 mg compresse

Ogni compressa contiene 100 mg di allopurinolo.

Allopurinolo Sandoz 300 mg compresse

Ogni compressa contiene 300 mg di allopurinolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Allopurinolo Sandoz 100 mg compresse

Compresse rotonde, biconvesse, di colore bianco, con linea di frattura su un solo lato. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

Allopurinolo Sandoz 300 mg compresse

Compresse rotonde, biconvesse, di colore da bianco a bianco-avorio, con linea di frattura su entrambi i lati. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Allopurinolo Sandoz 100 mg

Adulti

- Per tutte le forme di iperuricemia non controllabili con la dieta, con valori di acido urico sierico compresi nell'intervallo di 535 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/100 ml) e oltre e nelle complicazioni cliniche degli stati di iperuricemia, in particolare gotta manifesta, nefropatia uratica, per la dissoluzione e la prevenzione dei calcoli di acido urico, nonché per la prevenzione della formazione di calcoli di ossalato di calcio in concomitanza con iperuricemia.

Adulti, bambini e adolescenti di peso corporeo ≥ 15 kg

- iperuricemia secondaria di diversa origine.

Bambini e adolescenti di peso corporeo ≥ 15 kg

- nefropatia da acido urico durante il trattamento della leucemia
- disturbi ereditari di deficit enzimatico, sindrome di Lesch-Nyhan (parziale o totale deficit di ipoxantina-guanina-fosforibosil-trasferasi) e deficit di adenina-fosforibosil-transferasi.

Allopurinolo Sandoz 300 mg

Adulti

- Per tutte le forme di iperuricemia non controllabili con la dieta, con valori di acido urico sierico compresi nell'intervallo di 535 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/100 ml) e oltre e nelle complicazioni cliniche degli stati di iperuricemia, in particolare gotta manifesta, nefropatia uratica, per la dissoluzione e la prevenzione dei

calcoli di acido urico, nonché per la prevenzione della formazione di calcoli di ossalato di calcio in concomitanza con iperuricemia.

Adulti, bambini e adolescenti di peso corporeo ≥ 45 kg

- iperuricemia secondaria di diversa origine.

Bambini e adolescenti di peso corporeo ≥ 45 kg

- nefropatia da acido urico durante il trattamento della leucemia
- disturbi ereditari di deficit enzimatico, sindrome di Lesch-Nyhan (parziale o totale deficit di ipoxantina-guanina-fosforibosil-trasferasi) e deficit di adenina-fosforibosil-transferasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Allopurinolo deve essere introdotto a basse dosi, per esempio 100 mg/die, allo scopo di ridurre il rischio di reazioni avverse e la dose deve essere aumentata soltanto se la risposta degli urati sierici non è soddisfacente. È altresì necessario prestare particolare attenzione se la funzione renale è scarsa (vedere “*Compromissione renale*”).

Si suggeriscono i seguenti schemi posologici:

da 100 mg a 200 mg al giorno in condizioni lievi,

da 300 mg a 600 mg al giorno in condizioni moderatamente gravi,

da 700 mg a 900 mg al giorno in condizioni gravi.

Le dosi superiori a 300 mg devono essere somministrati in dosi suddivise non superiori a 300 mg alla volta. Se si rende necessaria una somministrazione basata sul rapporto mg/kg di peso corporeo, si deve usare una dose di 2-10 mg/kg di peso corporeo/die.

Allopurinolo 100 mg compresse

Popolazione pediatrica di peso corporeo ≥ 15 kg

Allopurinolo 300 mg compresse

Popolazione pediatrica di peso corporeo ≥ 45 kg

Bambini al di sotto dei 15 anni

La dose giornaliera è dai 10 ai 20 mg di allopurinolo per Kg di peso corporeo al giorno (massimo 400 mg al giorno) somministrato in 3 dosi.

L'utilizzo nei bambini è indicato raramente, tranne in condizioni maligne (in particolare la leucemia) e alcuni disturbi enzimatici come la sindrome di Lesch-Nyhan.

Persone anziane

In assenza di dati specifici, deve essere utilizzata la dose più bassa in grado di produrre una riduzione soddisfacente dell'urato. Bisogna prestare particolare attenzione alle raccomandazioni in Compromissione renale e alla sezione 4.4

Compromissione renale

Poiché l'allopurinolo e i suoi metaboliti vengono escreti per via renale, la funzione renale compromessa può portare alla ritenzione del principio attivo e/o dei suoi metaboliti con conseguente prolungamento dell'emivita plasmatica.

Il seguente programma può fungere da linea guida per la regolazione delle dosi nel caso di compromissione renale:

Clearance della creatinina	Dosaggio giornaliero
>20 ml/min	dose normale
Da 10 a 20 ml/min	da 100 a 200 mg al giorno

<10 ml/min	100 mg/die o intervalli di dose più prolungati
------------	--

In caso di grave insufficienza renale, si consiglia di utilizzare meno di 100 mg al giorno o di utilizzare dosi singole di 100 mg ad intervalli maggiori di un giorno.

Se sono disponibili strutture per monitorare le concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo, la dose deve essere regolata per mantenere livelli plasmatici di ossipurinolo inferiori a 100 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 mg/l).

L'allopurinolo e i suoi metaboliti vengono rimossi mediante dialisi renale. Se è necessaria la dialisi da due a tre volte alla settimana, si deve prendere in considerazione uno schema posologico alternativo di 300-400 mg di allopurinolo subito dopo ogni seduta di dialisi, sospendendolo nell'intervallo.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica è necessario ridurre le dosi. Durante le fasi iniziali della terapia si raccomanda di effettuare periodicamente esami della funzione epatica.

Trattamento di condizioni di elevato ricambio dell'urato, ad esempio neoplasia, sindrome di Lesch-Nyhan

Prima di iniziare la terapia citotossica, è consigliabile utilizzare l'allopurinolo per correggere l'iperuricemia e/o iperuricosuria esistenti. È importante garantire un'adeguata idratazione per mantenere la diuresi ottimale e tentare l'alcalinizzazione dell'urina per aumentare la solubilità dell'urato/acido urico urinario. La dose di allopurinolo dovrebbe essere la più bassa tra gli schemi posologici consigliati.

Se la funzionalità renale è stata compromessa da nefropatia da urato o da altra patologia, si devono seguire le raccomandazioni fornite in Compromissione renale.

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

Consigli per il monitoraggio:

La dose deve essere regolata attraverso il monitoraggio, ad intervalli appropriati, delle concentrazioni sieriche di urato e dei livelli di urato/acido urico urinario.

Modo di somministrazione

L'allopurinolo può essere assunto una volta al giorno per via orale 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 a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e 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)/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)

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 Han Cinese, 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 HLA-B*5801 per i pazienti con discendenza cinese Han, thailandese o coreana, i benefici devono essere attentamente valutati e devono essere tenuti in considerazione i possibili rischi maggiori 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), l'allopurinolo non deve essere iniziato salvo non vi siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e si ritiene che i benefici superino i rischi. È richiesta una vigilanza aggiuntiva per segnali di sindrome da ipersensibilità o SJS/TEN ed il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento al primo apparire di sintomi.

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

Disfunzione renale o epatica

I pazienti con compromissione renale o compromissione epatica devono assumere dosi ridotte. I pazienti in terapia per ipertensione o insufficienza cardiaca, per esempio con diuretici o ACE inibitori, possono presentare un danneggiamento concomitante della funzionalità renale e l'allopurinolo deve essere impiegato con cautela in questo gruppo di pazienti.

L'insufficienza renale cronica e l'uso concomitante di diuretici, in particolare i tiazidici, sono stati associati ad un aumentato rischio di SJS/TEN indotto da allopurinolo e ad altre gravi reazioni di ipersensibilità.

Iperuricemia asintomatica

L'iperuricemia asintomatica di per sé non è generalmente considerata un'indicazione per l'uso di allopurinolo. Modifiche nella dieta e nel consumo di bevande insieme alla gestione della causa sottostante possono correggere la condizione.

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 agenti 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.

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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Citostatici

Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alogenuri 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.

Alluminio idrossido

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

6-mercaptopurina e azatioprina

L'azatioprina è metabolizzata in 6-mercaptopurina, che viene inattivata dall'azione della xantina ossidasi. Quando la 6-mercaptopurina o l'azatioprina vengono somministrate in concomitanza con l'allopurinolo, deve essere somministrato solo un quarto della dose normale di 6-mercaptopurina o di azatioprina, perché l'inibizione della xantina ossidasi prolunga la loro attività.

Vidarabina (adenina arabinoside)

Le prove suggeriscono che l'emivita plasmatica della vidarabina aumenta in presenza dell'allopurinolo. Quando i due prodotti vengono utilizzati in concomitanza è necessaria ulteriore attenzione per poter riconoscere gli effetti tossici aumentati.

Salicilati e agenti uricosurici

L'ossipurinolo, il metabolita dell'allopurinolo esso stesso terapeuticamente attivo, viene escreto dai reni in modo analogo agli urati. Pertanto i medicinali dotati di attività uricosurica, come il probenecid o dosi elevate di salicilati, possono accelerare l'escrezione dell'ossipurinolo; ciò potrebbe a sua volta ridurre l'attività terapeutica dell'allopurinolo, ma il significato clinico di questo fenomeno deve essere valutato caso per caso.

Clorpropamide

Se l'allopurinolo viene somministrato contemporaneamente alla clorpropamide in presenza di funzione renale scarsa, può aumentare il rischio di un prolungamento dell'attività ipoglicemizzante, perché l'allopurinolo e la clorpropamide possono competere per l'escrezione nel tubulo renale.

Anticoagulanti cumarinici

Vi sono state rare segnalazioni di un aumento dell'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici quando questi vengono co-somministrati con l'allopurinolo. Pertanto è necessario monitorare attentamente tutti i pazienti che assumono anticoagulanti.

Fenitoina

L'allopurinolo può inibire l'ossidazione epatica della fenitoina, ma il significato clinico di questo fenomeno non è stato dimostrato.

Teofillina

È stata segnalata inibizione del metabolismo della teofillina. Il meccanismo di interazione può trovare spiegazione nel fatto che nell'uomo la xantina ossidasi è coinvolta nella biotrasformazione di teofillina. Nei pazienti che iniziano la terapia con allopurinolo o che ne aumentano la dose devono essere monitorati i livelli di teofillina.

Ampicillina/amoxicillina

Nei pazienti che assumevano ampicillina o amoxicillina in concomitanza con allopurinolo è stato segnalato un aumento della frequenza di reazioni cutanee rispetto ai pazienti che non ricevevano entrambi i medicinali. La causa di questa associazione non è nota, tuttavia si raccomanda che per i pazienti in trattamento con allopurinolo venga adottata, quando disponibile, una terapia alternativa ad ampicillina o amoxicillina.

Ciclosporina

Alcune segnalazioni suggeriscono che durante il trattamento concomitante con allopurinolo la concentrazione plasmatica della ciclosporina possa subire un aumento. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante dei due medicinali, è necessario tenere presente la possibilità di un aumento della tossicità della ciclosporina.

Didanosina

In volontari sani e in pazienti HIV che ricevevano didanosina, il trattamento concomitante con allopurinolo (300 mg al giorno) ha provocato un aumento dei valori plasmatici di C_{max} e di AUC della didanosina di circa il doppio, senza tuttavia incidere sull'emivita terminale. Può essere pertanto richiesta la riduzione della dose di didanosina se somministrata insieme ad allopurinolo.

Diuretici

È stata riportata un'interazione tra allopurinolo e furosemide che risulta in un aumento delle concentrazioni degli urati nel siero e dell'ossipurinolo nel plasma.

Un aumento del rischio di ipersensibilità è stato riportato quando allopurinolo viene somministrato con diuretici, in particolare le tiazidi, specialmente in caso di compromissione renale.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

Un aumento del rischio di ipersensibilità è stato riportato quando allopurinolo viene somministrato con ACE-inibitori, specialmente in caso di compromissione renale.

Captopril

Con la somministrazione concomitante di allopurinolo e captopril può aumentare il rischio di reazioni cutanee, in particolare nei casi di insufficienza renale cronica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso dell'allopurinolo durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché interferisce con il metabolismo delle purine e il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto, l'allopurinolo non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. In caso di esposizione non intenzionale durante il 1° trimestre è raccomandato eseguire una ecografia ad alta risoluzione per confermare il normale sviluppo del feto.

Allattamento al seno

Allopurinolo ed il suo metabolita oxipurinolo è escreto nel latte materno. Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

I dati indicano che allopurinolo e ossipurinolo sono escreti nel latte materno umano. Concentrazioni di 1,4 mg/litro di allopurinolo e di 53,7 mg/litro di ossipurinolo sono state rilevate nel latte di una donna che assumeva 300 mg al giorno di allopurinolo. Tuttavia non ci sono dati relativi agli effetti di allopurinolo o dei

suoi metaboliti sul bambino allattato al seno. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con allopurinolo tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e dei benefici della terapia per la donna.

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

Dal momento che sono stati segnalati casi di reazioni avverse quali sonnolenza, vertigini ed atassia in pazienti che assumevano allopurinolo, i pazienti devono prestare attenzione prima di mettersi alla guida, usare macchinari o svolgere attività pericolose, fino a che non siano ragionevolmente certi che l'allopurinolo non abbia alcuna influenza negativa sulle loro prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Per questo medicinale non esiste una documentazione clinica aggiornata che possa essere utilizzata come supporto per determinare la frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda della dose ricevuta e se il farmaco viene somministrato in combinazione con altri agenti terapeutici.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse riportate di seguito sono stime: per la maggior parte delle reazioni non sono disponibili dati idonei per calcolare l'incidenza. Le reazioni avverse identificate attraverso il monitoraggio post-marketing, sono considerate rare o molto rare. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione:

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).

Le reazioni avverse associate ad allopurinolo sono rare nella totalità della popolazione trattata e sono per la maggior parte di lieve entità. L'incidenza è maggiore in presenza di disturbi renali e/o epatici.

Tabella 1 effetti indesiderati		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto raro	Foruncolosi
Patologie del sistemi emolinfopoietico	Molto raro	Agranulocitosi ¹ Anemia aplastica ¹ Trombocitopenia ¹
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ²
	Molto raro	Angioimmunoblastica, linfadenopatia 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 tassia Neuropatia periferica Parastesia Sonnolenza Mal di testa Disgeusia
Patologie dell'occhio	Molto raro	Cataratta Disturbi visivi Maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto raro	Vertigine
Patologie cardiache	Molto raro	Angina pectoris Bradycardia
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Vomito ⁴ Nausea ⁴
	Molto raro	Ematemesi Steatorrea Stomatite Cambiamento nelle abitudini intestinali
Patologie epatobiliari	Non comune	Test anormali della funzionalità epatica ⁵
	Raro	Epatite (inclusa la necrosi epatica e epatite granulomatosa) ⁵
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica
	Molto raro	Angioedema ⁷ Eruzione farmacologica Alopecia Cambiamento del colore dei capelli
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Ematuria Azotemia
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 Astenia Piressia ⁸
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'ormone tireotropo ⁹

¹ Sono stati segnalati casi molto rari di trombocitopenia, agranulocitosi e anemia aplastica, in particolare in individui con compromissione della funzione renale e/o epatica, rinforzando la necessità di porre particolare attenzione per questo gruppo di pazienti.

² Un disturbo ritardato di ipersensibilità multiorgano (noto come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, eruzioni cutanee, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia epato-splenomegalia, test della funzionalità epatica anomali e sindrome da scomparsa dei dotti biliari intraepatici (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici) che si verificano in varie combinazioni. Possono anche essere colpiti altri organi (ad esempio fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). Se si verificano tali reazioni, può essere in qualsiasi momento durante il trattamento, allopurinolo deve essere interrotto IMMEDIATAMENTE e in modo PERMANENTE.

La ri-somministrazione (re-challenge) non deve essere intrapresa in pazienti con sindrome da ipersensibilità e SJS/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee di ipersensibilità. Quando si sono verificate reazioni di ipersensibilità generalizzate, di solito erano presenti disturbi renali e/o epatici, in particolare quando il risultato è stato fatale.

³ La linfadenopatia angioimmunoblastica è stata descritta molto raramente in seguito a biopsia di una linfadenopatia generalizzata. Sembra essere reversibile al momento dell'interruzione dell'allopurinolo.

⁴ Nei primi studi clinici, sono stati segnalati nausea e vomito. Ulteriori rapporti suggeriscono che questa reazione non è un problema significativo e può essere evitata assumendo allopurinolo dopo i pasti.

⁵ La disfunzione epatica è stata riportata senza evidenze di ipersensibilità più generalizzata.

⁶ Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Possono essere pruriginose, maculopapolari, a volte squamose, a volte purpuriche e raramente esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN). L'allopurinolo deve essere IMMEDIATAMENTE sospeso in caso si verificano tali reazioni. Il rischio più elevato di SJS e TEN, o altre gravi reazioni di ipersensibilità, è entro le prime settimane di trattamento. I risultati migliori nella gestione di tali reazioni derivano dalla diagnosi precoce e dalla sospensione immediata di qualsiasi medicinale sospetto. Dopo il recupero da reazioni lievi, l'allopurinolo può, se si desidera, essere reintrodotta con una piccola dose (ad es. 50 mg/die) e gradualmente aumentata. È stato dimostrato che l'allele HLA-B * 5801 è associato al rischio di sviluppare la sindrome da ipersensibilità correlata allopurinolo e SJS/TEN. Per HLA-B*5801 deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con allopurinolo in sottogruppi di pazienti in cui è nota che è elevata la prevalenza di questo allele. La malattia renale cronica può aumentare ulteriormente il rischio in questi pazienti nel caso in cui non sia disponibile alcuna genotipizzazione HLA-B*5801 per i pazienti con discendenza cinese, thailandese o coreana Han, i benefici devono essere attentamente valutati e considerati superiori ai possibili rischi maggiori prima di iniziare la terapia. L'uso della genotipizzazione non è stato stabilito in altre popolazioni di pazienti. Se l'eruzione si ripresenta, l'allopurinolo deve essere interrotto in modo PERMANENTE poiché possono verificarsi reazioni di ipersensibilità più gravi (vedere Disturbi del sistema immunitario). Se non possono essere escluse SJS/TEN o altre gravi reazioni di ipersensibilità, NON reintrodurre l'allopurinolo a causa della possibilità di una reazione grave o addirittura fatale. La diagnosi clinica di SJS/TEN o altre gravi reazioni di ipersensibilità rimangono la base per il processo decisionale.

⁷ È stato riportato che l'angioedema si verifica con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità più generalizzata.

⁸ È stato riportato che la febbre si verifica con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità all'allopurinolo più generalizzata (vedere Disturbi del sistema immunitario).

⁹La comparsa di aumento dell'ormone tireotropo (TSH) negli studi pertinenti non ha riportato alcun impatto sui livelli di T4 liberi o aveva 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

Non esiste alcun antidoto specifico noto. Dopo l'assunzione di una singola dose di 20 g, in un paziente si sono verificati sintomi quali nausea, vomito, diarrea e capogiri. In un altro paziente una dose di 22,5 g non ha provocato alcun effetto indesiderato.

Se si sospetta intossicazione, specialmente nei casi di trattamento concomitante con medicinali contenenti azatioprina o 6-mercaptopurina, il paziente può essere sottoposto alla somministrazione di carbone attivo (solo quando l'assunzione è avvenuta entro un'ora).

Un marcato assorbimento di allopurinolo può inibire considerevolmente l'attività della xantina-ossidasi: questo non comporta reazioni avverse, a meno che non influenzi gli effetti di altri medicinali somministrati in concomitanza, in particolare azatioprina o 6-mercaptopurina. In tal caso deve essere riconosciuto il rischio di un aumento dell'attività.

Una diuresi massimale stimola escrezione di allopurinolo e dei suoi metaboliti. Se necessario, può essere praticata l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antigottosi; preparati che inibiscono la produzione di acido urico.
Codice ATC: M04 AA01

L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi. L'allopurinolo e il suo principale metabolita (ossipurinolo) riducono il livello di acido urico nel plasma e nelle urine mediante l'inibizione dell'enzima 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 iperuremici, ma non in tutti, la biosintesi *ex novo* di purine viene soppressa mediante l'inibizione della ipoxantina-guanina-fosforibosil-trasferasi. Altri metaboliti dell'allopurinolo comprendono l'allopurinolo-riboside e l'ossipurinolo-7 riboside.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'allopurinolo è attivo quando viene somministrato per via orale e viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale superiore. Alcuni studi hanno rilevato allopurinolo nel sangue 30-60 minuti dopo la somministrazione. Le stime della biodisponibilità variano dal 67% al 90%. I livelli plasmatici massimi di allopurinolo si verificano in genere circa 1,5 ore dopo la somministrazione orale di allopurinolo, ma diminuiscono rapidamente e dopo 6 ore sono difficilmente individuabili. I livelli massimi di ossipurinolo generalmente si verificano 3-5 ore dopo la somministrazione orale di allopurinolo e sono molto più consistenti. L'allopurinolo si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche e pertanto non si ritiene che le variazioni del legame alle proteine alterino in modo significativo la clearance. Il volume di distribuzione apparente dell'allopurinolo è circa 1,6 litri/kg, valore che suggerisce una captazione relativamente consistente da parte dei tessuti. Le concentrazioni tissutali di allopurinolo non sono state segnalate nell'uomo ma è probabile che sia l'allopurinolo che l'ossipurinolo siano presenti in concentrazioni più elevate nel fegato e nella mucosa intestinale, laddove è elevata l'attività della xantina ossidasi.

Circa il 20% della quantità di allopurinolo ingerito viene escreto nelle feci. L'eliminazione dell'allopurinolo avviene principalmente tramite la conversione metabolica in ossipurinolo da parte della xantina ossidasi e dell'aldeide ossidasi, con meno del 10% del farmaco escreto in forma immodificata nelle urine.

L'allopurinolo ha un'emivita plasmatica di circa 1-2 ore.

L'ossipurinolo è un inibitore della xantina ossidasi meno potente dell'allopurinolo, ma l'emivita plasmatica dell'ossipurinolo è molto più prolungata: per l'uomo le stime vanno da 13 a 30 ore. Per questo motivo con una singola dose giornaliera di allopurinolo viene mantenuta un'efficace inibizione della xantina ossidasi per un periodo di 24 ore. I pazienti con funzione renale normale accumulano gradualmente ossipurinolo fino a quando non viene raggiunta una concentrazione plasmatica dell'ossipurinolo allo stato stazionario. In genere, assumendo 300 mg di allopurinolo al giorno, tali pazienti presenteranno concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo di 5-10 mg/litro.

L'ossipurinolo viene eliminato in forma immodificata nelle urine, ma possiede un'emivita di eliminazione lunga, perché subisce riassorbimento tubulare. I valori riportati per l'emivita di eliminazione variano da 13,6 a 29 ore. Le consistenti discrepanze di questi valori possono essere giustificate dalle diverse tipologie degli studi e/o dalla clearance della creatinina nei pazienti.

Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale

La clearance dell'allopurinolo e dell'ossipurinolo è notevolmente ridotta nei pazienti con funzione renale ridotta, il che nel corso di una terapia cronica provoca elevati livelli plasmatici. In seguito a un trattamento prolungato con 300 mg di allopurinolo al giorno, i pazienti con compromissione renale, con valori di clearance della creatinina compresi tra 10 e 20 ml/min, hanno mostrato concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo pari a circa 30 mg/litro. Questa concentrazione è approssimativamente pari a quella che verrebbe raggiunta da pazienti con funzione renale normale che ricevessero dosi di 600 mg/die. Nei pazienti con compromissione renale si rende pertanto necessaria una riduzione della dose di allopurinolo.

Farmacocinetica negli anziani

A eccezione di quelle dovute a un deterioramento della funzione renale, non si ritiene che le proprietà farmacocinetiche del medicinale possano subire altre alterazioni (vedere paragrafo "Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenicità

Uno studio sui topi trattati con dosi intraperitoneali di 50 o 100 mg/kg al 10° e 13° giorno di gestazione ha dimostrato anomalie fetali, ma in uno studio simile sui ratti con dosi pari a 120 mg/kg, al 12° giorno di gestazione non sono state osservate anomalie. Ampi studi condotti con alte dosi di allopurinolo, somministrate per via orale, nei topi fino a 100 mg/kg/die, nei ratti fino a 200 mg/kg/die e nei conigli fino a 150 mg/kg/die dall'8° al 16° giorno di gestazione non hanno evidenziato effetti teratogeni.

Uno studio *in vitro* condotto su ghiandole salivari di feti di topo in coltura per rilevare embriotossicità ha indicato che l'allopurinolo non dovrebbe causare embriotossicità senza provocare anche tossicità materna.

Da esperimenti su animali è risultato che la somministrazione 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

Cellulosa in polvere
Povidone K25
Macrogol 4000

Crospovidone
Talco
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Validità dopo la prima apertura del contenitore in HDPE: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La conservazione di questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Allopurinolo Sandoz 100 mg
Blister in PVC/alluminio e PP/alluminio contenenti 1, 7, 10, 25, 28, 30, 50, 90, 100 compresse.
Contenitore in HDPE con tappo di chiusura in PE contenente 50, 100, 250, 500, 1000 compresse.

Allopurinolo Sandoz 300 mg
Blister in PVC/alluminio e PP/alluminio contenenti 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 105 compresse.
Contenitore in HDPE con tappo di chiusura in PE contenente 20, 30, 50, 100, 105, 250, 500, 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni 1 – 21040 Origgio (VA)

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

100 mg compresse 1 compressa in blister PVC/AL
AIC n. 039060013
100 mg compresse 7 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060025
100 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060037
100 mg compresse 25 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060049
100 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060052
100 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060064
100 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 039060076
100 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060088
100 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060090
100 mg compresse 1 compressa in blister PP/AL
AIC n. 039060102
100 mg compresse 7 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060114
100 mg compresse 10 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060126
100 mg compresse 25 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060138
100 mg compresse 28 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060140
100 mg compresse 30 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060153
100 mg compresse 50 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060165
100 mg compresse 90 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060177
100 mg compresse 100 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060189
100 mg compresse 50 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060191
100 mg compresse 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060203
100 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060215
100 mg compresse 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060227
100 mg compresse 1000 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060239
300 mg compresse 1 compressa in blister PVC/AL
AIC n. 039060241
300 mg compresse 7 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060254
300 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060266
300 mg compresse 20 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060278
300 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060280
300 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060292
300 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060304
300 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060316
300 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060328
300 mg compresse 105 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 039060330
300 mg compresse 1 compressa in blister PP/AL
AIC n. 039060342

300 mg compresse 7 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060355
300 mg compresse 10 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060367
300 mg compresse 20 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060379
300 mg compresse 28 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060381
300 mg compresse 30 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060393
300 mg compresse 50 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060405
300 mg compresse 90 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060417
300 mg compresse 100 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060429
300 mg compresse 105 compresse in blister PP/AL
AIC n. 039060431
300 mg compresse 20 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060443
300 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060456
300 mg compresse 50 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060468
300 mg compresse 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060470
300 mg compresse 105 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060482
300 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060494
300 mg compresse 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060506
300 mg compresse 1000 compresse in flacone HDPE
AIC n. 039060518

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Agosto 2009

Data del rinnovo più recente: 27 Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO