

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Allopurinolo Mylan 100 mg compresse
Allopurinolo Mylan 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di allopurinolo.
Ogni compressa contiene 300 mg di allopurinolo.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa di Allopurinolo Mylan 100 mg contiene 48,2 mg di lattosio
Ogni compressa di Allopurinolo Mylan 300 mg contiene 145,9 mg di lattosio e 2,6 mg di Giallo
Tramonto FCF (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Ogni compressa da 100 mg è di colore da bianco a biancastro, con diametro di circa 7,5 mm, rotonda, biconvessa non rivestita, con impresso "AL" e "100" separati da una linea di incisione su di un lato e liscia sull'altro lato.

Ogni compressa da 300 mg è di colore pesca, con diametro di circa 11 mm, rotonda, biconvessa non rivestita, con impresso "AL" e "300" separati da una linea di incisione su di un lato e liscia sull'altro lato.

La linea di incisione non serve per rompere la compressa.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Allopurinolo Mylan è indicato negli adulti in:

- 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.

Allopurinolo Mylan è indicato in bambini ed adolescenti in:

- 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

Adulti e adolescenti di età da 15 a 18 anni

Allopurinolo Mylan 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 Compromissione renale).

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.

Fino a 300 mg di Allopurinolo Mylan possono essere somministrati come dose unica. Dosi eccedenti i 300 mg dovrebbero essere divise nella giornata.

Se è richiesto un dosaggio basato su mg/kg, devono essere usate dosi da 2 a 10 mg/kg/die.

Popolazione pediatrica

Allopurinolo Mylan 100 mg compresse: *popolazione pediatrica \geq 15 kg di peso corporeo*

Allopurinolo Mylan 300 mg compresse: *contiene Tramonto Giallo FCF e non deve essere somministrato ai bambini.*

Bambini e adolescenti da 6 a 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. Fare riferimento alle raccomandazioni posologiche in "Compromissione renale" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e paragrafo 4.4.

Attacchi acuti di gotta

Quando inizia il trattamento con allopurinolo, la mobilizzazione della precipitazione degli urati può causare un peggioramento degli attacchi acuti di gotta. Pertanto il trattamento con Allopurinolo Mylan non deve iniziare in concomitanza con un attacco acuto di gotta, ma solo dopo che l'attacco è superato. Quando si deve iniziare un trattamento dopo un attacco acuto di gotta, si raccomanda una dose iniziale ridotta (100 mg), con aumenti progressivi al fine di evitare un peggioramento. Un antiinfiammatorio efficace può anche essere somministrato per un mese. Se il paziente in trattamento con Allopurinolo Mylan soffre di un attacco acuto di gotta, il trattamento deve essere continuato alla stessa dose, mentre l'attacco acuto deve essere trattato con un adeguato agente antiinfiammatorio.

Poiché l'allopurinolo viene usato per sostituire gli agenti uricosurici, il peggioramento degli attacchi di gotta può essere evitato se il preparato uricosurico usato viene sospeso gradualmente in un periodo di circa un mese dopo che il trattamento con Allopurinolo Mylan a dose normale è iniziato.

Compromissione renale

L'allopurinolo e i suoi metaboliti sono escreti per via renale, pertanto una funzionalità renale compromessa può comportare ritenzione dell'allopurinolo e/o dei suoi metaboliti, con conseguente prolungamento dell'emivita nel plasma. Il seguente schema può servire come guida negli adulti:

Clearance della creatinina (val. normale 60-120 ml/min)

>20 ml/min
10 - 20ml/min
<10ml/min

Dosaggio con funzione renale ridotta

dose normale
100 - 200mg/die
100 mg/die o intervalli di dose più prolungati

Se è possibile monitorare le concentrazioni dell'ossalpurinolo plasmatico, la dose deve essere aggiustata per mantenere i livelli plasmatici dell'ossalpurinolo al di sotto di 100 micromoli/litro (15,2 mg/litro).

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.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono assumere dosi ridotte.

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 "Compromissione renale". 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

Per uso orale.

Allopurinolo Mylan deve essere assunto per via orale dopo un pasto per ridurre i possibili disturbi gastrointestinali.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

L'allopurinolo deve essere sospeso immediatamente se compare un rash cutaneo o altra evidenza di ipersensibilità a causa del rischio di gravi reazioni di ipersensibilità, incluse SJS e TEN (note anche come reazione con eosinofilia e sintomi sistemici, DRESS) (vedere paragrafo 4.8: Disturbi del sistema immunitario e Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo).

Se la reazione cutanea è lieve, il trattamento con allopurinolo può essere ripreso ad una dose minore da aumentare gradualmente. Se la reazione cutanea ricompare, Allopurinolo Mylan deve essere sospeso definitivamente.

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

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% nei Tailandesi, circa il 12% nella popolazione Coreana e 1-2% negli individui di origine Giapponese o Europea.

Lo screening per l'HLA-B*5801 deve essere considerato prima di iniziare il trattamento con allopurinolo nei sottogruppi di pazienti in cui è noto che la prevalenza di questo allele è elevata. Una malattia renale cronica può aumentare ulteriormente il rischio in questi pazienti. Nel caso in cui la genotipizzazione HLA-B*5801 non sia disponibile per pazienti di origine Cinese Han, Tailandese o Coreana, prima di iniziare la terapia i benefici devono essere accuratamente valutati e devono essere considerati prevalenti sui possibili maggiori rischi. L'uso della genotipizzazione non è stato stabilito in pazienti di altre popolazioni.

Se il paziente è un portatore noto di HLA-B*5801 (specialmente in quelli che sono di origine Cinese Han, Tailandese o Coreana), l'uso dell'allopurinolo non deve iniziare a meno che non vi siano altre ragionevoli opzioni terapeutiche e si ritenga 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 può comunque comparire in pazienti che sono risultati negativi al HLA-B*5801 indipendentemente dalla loro origine etnica.

Compromissione renale ed epatica

Dosi ridotte devono essere usate in pazienti con compromissione epatica o renale.

Esiste un rischio cumulativo nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2). I pazienti in trattamento per ipertensione o insufficienza cardiaca, per esempio con diuretici o ACE-inibitori, possono avere una concomitante compromissione della funzionalità renale e l'allopurinolo deve essere usato con cautela in questo gruppo di pazienti.

La compromissione renale cronica e l'uso concomitante di diuretici, specialmente tiazidi, sono stati associati con un aumentato rischio di sviluppare SJS/TEN ed altre gravi reazioni di ipersensibilità.

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.

Casi molto rari di anemia aplastica con esito fatale sono stati riportati con il trattamento con allopurinolo. La compromissione della funzionalità renale può essere un fattore di rischio e la posologia deve essere adattata a questa situazione (vedere paragrafo 4.2). Se vi sono segni/sintomi di danno ematico, si deve considerare l'interruzione dell'allopurinolo.

Attacchi acuti di gotta

Quando inizia il trattamento con allopurinolo, la mobilizzazione della precipitazione degli urati può causare un peggioramento degli attacchi acuti di gotta. Pertanto il trattamento con Allopurinolo Mylan non deve iniziare in concomitanza con un attacco acuto di gotta, ma solo dopo che l'attacco è superato.

Nella fase iniziale del trattamento con allopurinolo, come con gli agenti uricosurici, ci si può attendere un attacco acuto di artrite gottosa. Pertanto è consigliabile instaurare una profilassi con un adeguato agente antinfiammatorio o con colchicina per alcuni mesi. 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.

Precipitazione delle xantine

Per condizioni in cui la quantità totale di urati nell'organismo è considerevolmente aumentata (ad es. durante il trattamento di malattie maligne; con sindrome di Lesch-Nyhan), la ridotta formazione di urati durante il trattamento con allopurinolo è accompagnata da un relativo aumento delle frazioni di xantine e

ipoxantine. In tali condizioni la concentrazione assoluta di xantine può anche, in rari casi, aumentare e creare depositi di xantine nel tratto urinario. Questo rischio può essere ridotto mediante un'adeguata assunzione di liquidi. L'alcalinizzazione delle urine è di fondamentale importanza quando si trattano i calcoli di urati ma è di minor importanza con i calcoli di xantine. Cristalli di xantine sono stati trovati nel tessuto muscolare di pazienti in trattamento con allopurinolo, ma si ritiene che il significato clinico sia minimo.

Disturbi della tiroide

Aumenti dei valori del TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) sono stati osservati in pazienti in trattamento a lungo termine con allopurinolo (5.8%) nell'estensione in aperto di uno studio a lungo termine. E' richiesta cautela quando l'allopurinolo viene usato in pazienti con alterazioni della funzione tiroidea.

Acido urico e calcoli renali

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

Allopurinolo Mylan contiene 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 usare questo medicinale.

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

Allopurinolo Mylan 300 mg compresse contiene anche Giallo tramonto FCF (un colorante azoico). Questo può causare reazioni allergiche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ampicillina/Amoxicillina:

E' 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.

Azatioprina

È possibile che allopurinolo possa aumentare l'effetto dell'azatioprina inibendone il metabolismo. Se questi medicinali devono essere somministrati contemporaneamente, in tal caso la dose di citostatico deve essere ridotta a circa il 25% del normale.

Mercaptopurina

È possibile che allopurinolo possa aumentare l'effetto della mercaptopurina inibendone il suo metabolismo attraverso la xantina ossidasi. Se questo medicinale deve essere somministrato contemporaneamente, la dose di citostatico deve essere ridotta a circa il 25% della dose abituale.

Vidarabina (adenina arabinoside)

Vi sono rapporti che suggeriscono che l'uso concomitante di allopurinolo e vidarabina possa aumentare il rischio degli effetti tossici della vidarabina.

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.

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 farmaci, è necessario tenere presente la possibilità di un aumento della tossicità della ciclosporina.

Citostatici

Con la somministrazione di allopurinolo con citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alchil-alogenuri), discrasie ematiche possono verificarsi più frequentemente rispetto a quando queste sostanze attive vengono somministrate da sole. Pertanto il monitoraggio dell'emocromo deve essere eseguito ad intervalli regolari.

Teofillina

Dosi elevate di allopurinolo (ad es. 600 mg) riducono la clearance della teofillina e pertanto è consigliabile il controllo dei livelli di teofillina.

Salicilati ed agenti uricosurici

I farmaci che aumentano la secrezione dell'acido urico, come il probenecid e dosi elevate di salicilati, possono accelerare l'escrezione dell'ossalpurinolo, metabolita attivo dell'allopurinolo; ciò potrebbe a sua volta ridurre l'attività terapeutica dell'allopurinolo. Questo aspetto deve essere valutato caso per caso.

Fenitoina

L'allopurinolo può inibire il metabolismo epatico della fenitoina.

Anticoagulanti cumarinici

Vi sono stati rari rapporti di un effetto aumentato del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici quando co-somministrati con allopurinolo. Pertanto i pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici devono essere monitorati attentamente.

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. La riduzione della dose di didanosina deve essere considerata quando viene co-somministrata con allopurinolo.

Diuretici

E' stata riportata un'interazione tra allopurinolo e furosemide che risulta in un aumento delle concentrazioni degli urati nel siero e dell'ossalpurinolo 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 ridotta funzionalità 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 ridotta funzionalità renale.

Idrossido di alluminio

Se viene assunto contemporaneamente idrossido di alluminio, l'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

Fertilità

Non vi sono dati degli effetti dell'allopurinolo sulla fertilità.

Gravidanza

I dati sull'uso di allopurinolo in donne gravide sono nulli o limitati. Gli studi negli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

L'allopurinolo deve essere usato in gravidanza solo se non vi sono alternative più sicure o quando il beneficio supera i rischi.

Allattamento

Allopurinolo e il suo metabolita ossipurinolo sono escreti nel latte materno umano. Non ci sono dati relativi agli effetti di allopurinolo o dei suoi metaboliti sul bambino allattato al seno.

L'allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento. 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 e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con allopurinolo possono comparire sonnolenza, capogiri ed atassia. Questo deve essere tenuto in considerazione in situazioni in cui è richiesto un elevato grado di vigilanza, ad es. guidare veicoli o usare macchinari.

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 è ampiamente dose-dipendente e il rischio è maggiore in presenza di disturbi renali e/o epatici.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse al farmaco riportate di seguito sono delle stime. Le reazioni avverse sono classificate secondo le classi di organi e sistemi e secondo la frequenza. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10.000$), frequenza sconosciuta (non può essere determinata dai dati disponibili).

Tabella 1: sommario tabulato delle reazioni avverse

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Molto rara	Foruncoli
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	Agranulocitosi ¹ Anaemia aplastica ¹ Trombocitopenia ¹ . Leucopenia Leucocitosi Eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ²
	Rara	Sindrome generale di ipersensibilità ³
	Molto rara	Linfoma angioimmunoblastico a cellule T ⁴ Shock anafilattico Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rara	Diabete mellito Iperlipidaemia
Disturbi psichiatrici	Molto rara	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto rara	Coma Paralisi Atassia Neuropatia periferica Parestesia Neurite periferica Sonnolenza Cefalea Disgeusia

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
		Convulsioni
Patologie dell'occhio	Molto rara	Cataratta Compromissione visiva Maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto rara	Vertigini
Patologie cardiache	Molto rara	Angina pectoris Bradycardia
Patologie vascolari	Molto rara	Ipertensione Vasculite
Patologie gastrointestinali	Non comune	Vomito Nausea Diarrea
	Molto rara	Ematemesi Steatorrea Stomatite Cambiamenti delle abitudini intestinali
Patologie epatobiliari	Non comune	<i>Liver function test abnormal</i> ⁵
	Rara	Epatite (incluse necrosi epatica ed epatite granulomatosa) ⁵
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
	Rara	Alterazioni granulomatose o maculopapulari, prurito, arrossamento, esfoliazione cutanea, Sindrome di Stevens-Johnson /Necrolisi Epidermica Tossica Sindrome di Lyell Eritema multiforme
	Molto rara	Angioedema ⁶ Eruzione da farmaco Alopecia Cambiamenti del colore dei capelli
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Mialgia Artralgia
Patologie renali ed urinarie	Molto rara	Ematuria Azotemia Nefrite interstiziale Calcoli di xantine Insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto rara	Infertilità maschile Disfunzione erettile Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto rara	Edema Malessere Astenia Piressia ⁷
Esami di laboratorio	Comune	Aumento dell'ormone tireostimolante (TSH) ⁸

1. Sono stati ricevuti rapporti molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia, particolarmente in soggetti con alterazione della funzionalità renale e/o epatica, rafforzando la necessità di particolare attenzione 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 epatosplenomegalia, epatite, anomalie dei test della funzionalità epatica e scomparsa dei dotti biliari (sindrome dei dotti renali evanescenti) (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici), insufficienza renale e, molto raramente, crisi convulsive. Anche altri organi possono essere colpiti (ad es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). 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.
La reintroduzione non deve essere intrapresa in pazienti con sindrome di ipersensibilità e SJS/TEN. 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. Sindrome generale di ipersensibilità comprendente febbre, angioedema, linfadenopatia, vasculite, artralgia, eosinofilia, alterazioni della cute come SJS, TEN e compromissione della funzionalità renale ed epatica.
4. Linfoma angioimmunoblastico a cellule T è stato descritto molto raramente dopo biopsia di una linfadenopatia generalizzata. Sembra essere reversibile dopo la sospensione dell'allopurinolo.
5. Disfunzione epatica è stata riportata senza una chiara evidenza di una più generalizzata ipersensibilità.
6. È stato riportato angioedema con o senza segni e sintomi di una più generalizzata reazione di ipersensibilità.
7. È stata riportata febbre con o senza segni e sintomi di una più generalizzata reazione di ipersensibilità all'allopurinolo (vedere "Disturbi del sistema immunitario").
8. Il verificarsi di un aumento dell'ormone tireostimolante (TSH) nei relativi studi non ha riportato alcun impatto sui livelli di T4 libero o nemmeno si sono avuti 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

Tossicità

10 g negli adulti hanno prodotto una moderata intossicazione, mentre 22,5 g in un soggetto di 15 anni dopo pronto svuotamento gastrico non hanno causato alcun sintomo.

Sintomi e segni

Sintomi e segni comprendenti nausea, vomito, diarrea e capogiri sono stati riportati in un paziente che aveva ingerito 20 g di allopurinolo. Si è avuta remissione a seguito di misure di supporto generali. Per altri possibili sintomi vedere paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati. E' possibile la precipitazione di cristalli nelle vie urinarie.

Trattamento

Lavanda gastrica con carbone, se necessario. Assicurarsi che vi sia una buona diuresi. Possibile alcalinizzazione delle urine a pH 7. Trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati inibenti la produzione di acido urico. Codice ATC: M04A A01.

Meccanismo di azione

L'enzima xantina-ossidasi catalizza la conversione dell'ipoxantina in xantina e della xantina in acido urico. L'allopurinolo inibisce la xantina-ossidasi e abbassa il livello degli urati riducendone la nuova formazione. Pertanto l'allopurinolo abbassa il livello di acido urico nel siero, promuove la mobilizzazione della precipitazione degli urati nei tessuti, riduce il grado di secrezione degli urati nelle urine e previene la formazione di calcoli di urati e di renella nelle urine.

Effetti farmacodinamici

In aggiunta all'inibizione del catabolismo delle purine in alcuni ma non in tutti i pazienti iperuricemici, la biosintesi *de novo* di purine viene soppressa mediante l'inibizione da *feedback* della ipoxantina-guanina-fosforibosil-trasferasi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'allopurinolo è attivo quando viene somministrato per via orale e viene rapidamente assorbito. La stima della biodisponibilità varia dal 67% al 90%.

I livelli plasmatici massimi di allopurinolo si verificano in genere circa 1,5 ore dopo la somministrazione orale di allopurinolo. I livelli massimi di ossipurinolo generalmente si verificano 3-5 ore dopo la somministrazione orale di allopurinolo.

Distribuzione

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 dell'allopurinolo è circa 1,6 litri/kg,

Biotrasformazione

Il principale metabolita dell'allopurinolo è l'ossipurinolo, che è inibitore anche della xantina ossidasi. Altri metaboliti dell'allopurinolo sono allopurinolo riboside e ossipurinolo-7-riboside.

Eliminazione

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 assumendo 300 mg di allopurinolo al giorno, presenteranno in genere concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo di 5-10 mg/litro.

Popolazioni particolari

Compromissione 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.

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

Genotossicità

Studi di citogenesi hanno dimostrato che l'allopurinolo non induce aberrazioni cromosomiche in cellule ematiche umane in vitro a concentrazioni fino a 100 microgrammi/ml ed in vivo a dosi fino a 600 mg/die per un periodo medio di 40 mesi.

L'allopurinolo non produce composti nitrosi *in vitro*, né influisce negativamente sulla trasformazione linfocitaria *in vitro*.

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

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Allopurinolo 100 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone

Sodio amido glicolato

Acido stearico.

Allopurinolo 300 mg compresse

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone
Sodio amido glicolato
Pigmenti di alluminio giallo tramonto FCF (E110)
Acido stearico.

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Allopurinolo Mylan 100 mg compresse è confezionato in blister in PVDC/PVC-alluminio, inseriti in scatole di cartone da 20, 50, 60 e 100 compresse.

Allopurinolo Mylan 300 mg compresse è confezionato in blister in PVDC/PVC-alluminio, inseriti in scatole di cartone da 30, 60 e 100 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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

045054018 - "100 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054020 - "100 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054032 - "100 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054044 - "100 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054057 - "300 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054069 - "300 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI
045054071 - "300 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvc/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO