

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Allopurinolo Accord 100 mg compresse  
Allopurinolo Accord 300 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa di Allopurinolo Accord 100 mg contiene 33 mg di lattosio (come monoidrato)  
Ogni compressa di Allopurinolo Accord 300 mg contiene 99 mg di lattosio (come monoidrato)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Ogni compressa da 100 mg è di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa non rivestita, con impresso "AW" su di un lato e liscia sull'altro lato con diametro di circa 8,0 mm.

Ogni compressa da 300 mg è di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa non rivestita con bordo smussato, con impresso "AX" su di un lato e liscia sull'altro lato con diametro di circa 11,2 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Allopurinolo Accord è indicato per ridurre la formazione di urato / acido urico nelle manifestazioni cliniche in cui si è già verificato deposito di urato / acido urico (ad es. Artrite gottosa, tofi cutaneo, urolitiasi) o è un rischio clinico prevedibile (ad es. Trattamento della neoplasia potenzialmente all'origine della nefropatia acuta da acido urico).

Le principali condizioni cliniche in cui può verificarsi il deposito di urato / acido urico sono:

- Gotta idiopatica;
- Litiasi uratica;
- Nefropatia acuta da acido urico;
- Malattia neoplastica e mieloproliferativa con alti turnover cellulare, nelle quali si hanno alti livelli di urato, o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica;
- Alcuni disordini enzimatici che portano a una sovrapproduzione di urato, ad esempio:

- Ipxantina-guanina fosforibosiltransferasi, inclusa la sindrome di Lesch-Nyhan;
- Glucosio-6-fosfatasi inclusa la malattia da accumulo di glicogeno;
- Fosforibosilpirofosfato sintetasi;
- Fosforibosilpirofosfato amidotransferasi;
- Adenina fosforibosiltransferasi;

Allopurinolo Accord è indicato per la gestione di calcoli renali di 2, 8-diidrossiadenina (2, 8-DHA) correlati ad una scarsa attività dell'adenina fosforibosiltransferasi.

Allopurinolo Accord è indicato per il trattamento 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 diversa origine
- Nefropatia da acido urico durante il trattamento della leucemia
- Disturbi ereditari dovuti a deficit enzimatici, sindrome di Lesch-Nyhan (deficit parziale o totale della ipoxantina -guanina fosforibosil transferasi) e deficit di adenina fosforibosil transferasi.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Allopurinolo Accord dovrebbe essere introdotto a basse dosi, ad es. 100 mg / giorno per ridurre il rischio di reazioni avverse e aumentandole solo se la risposta degli urati sierici non è soddisfacente. Occorre adottare ulteriore cautela in caso di funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2 *Danno renale*). Sono proposti i seguenti schemi di dosaggio:

100-200 mg al giorno in condizioni lievi;  
300 a 600 mg al giorno in condizioni moderatamente gravi;  
700 a 900 mg al giorno in condizioni gravi.

Per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali, dosi eccedenti i 300 mg dovrebbero essere divise nella giornata non superando i 300 mg. Se è richiesto un dosaggio su base mg / kg di peso corporeo, devono essere utilizzate dosi da 2 a 10 mg / kg di peso corporeo/die

Consigli di monitoraggio

La dose deve essere regolata monitorando ad intervalli adeguati le concentrazioni di urato sierico e i livelli di urato/acido urico urinari.

Popolazioni speciali

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 nella sezione 4.2 "Danno renale" e nella sezione 4.4.

Danno 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 plasmatica. Il seguente schema può servire come guida negli adulti:

<u>Clearance della creatinina</u> (val. normale 60-120 ml/min)	<u>Dosaggio con funzione renale ridotta</u>
>20 ml/min	dose normale
10 - 20ml/min	100 - 200mg/die
<10ml/min	100 mg/die o intervalli di dose prolungati

Se sono disponibili strutture per monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'ossalpurinolo, la dose deve essere adeguata per mantenere i livelli plasmatici dell'ossalpurinolo al di sotto di 100 micromoli/litro (15,2 mg/litro).

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. I test periodici di funzionalità epatica sono raccomandati durante le prime fasi della terapia.

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

Il dosaggio di allopurinolo dovrà essere più basso rispetto al dosaggio raccomandato nella tabella.

Se la funzionalità renale è stata compromessa da nefropatia da urati o da altra patologia, seguire i consigli riportati nel paragrafo 4.2 "Danno 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).

#### *Popolazione pediatrica*

Bambini e adolescenti sotto i 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.

#### Modo di somministrazione

Allopurinolo Accord è per uso orale.

Si consiglia di assumere le compresse per via orale dopo un pasto per aumentare la tollerabilità gastro-intestinale

Se il dosaggio giornaliero supera i 300 mg, può essere appropriato il regime di dosaggio diviso (vedere posologia).

### **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**

*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 (SSJ) 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 SSJ/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee da ipersensibilità. (vedere sezione 4.8-*Disturbi del sistema immunitario; Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*)

#### *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 popolazioni etniche: 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 attenzione aggiuntiva per i segni di ipersensibilità o SJS/TEN ed il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento al primo insorgere dei sintomi.

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

#### *Danno renale o compromissione epatica*

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

È consigliabile correggere iperuricemia e/o iperuricosuria esistenti con Allopurinolo Accord prima di iniziare la terapia citotossica. È importante garantire un'adeguata idratazione per mantenere la diuresi ottimale e alcalinizzare le urine per aumentare la solubilità dell'urato/acido urico urinari.

L'insufficienza 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.

#### *Iperuricemia asintomatica*

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.

#### *Attacchi acuti di gotta*

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

Nella fase iniziale del trattamento con allopurinolo, 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.

*Deposito di 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 concentrazione assoluta di xantine nelle urine potrebbe, in casi rari, aumentare sufficientemente per consentire la deposizione nel tratto urinario. Questo rischio può essere minimizzato da un'adeguata idratazione al fine di ottenere una diluizione ottimale delle urine.

#### *Occlusione di calcoli renali di acido urico:*

Una terapia adeguata con allopurinolo porterà alla dissoluzione di grossi calcoli di acido urico nella pelvi renale, con la possibilità remota di incunearsi nell'uretere.

#### *Disturbi della tiroide:*

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

#### Lattosio

Questo medicinale 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 assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *6-mercaptopurina ed azatioprina*

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

#### *Vidarabina (Adenina Arabinoside)*

In presenza di allopurinolo è aumentata l'emivita plasmatica della *vidarabina*. È necessario esercitare particolare attenzione quando i due prodotti sono impiegati in concomitanza al fine di evidenziare un aumento degli effetti tossici.

#### *Salicilati ed uricosurici*

L'ossipurinolo, principale metabolita dell'allopurinolo, anch'esso terapeuticamente attivo, viene escreto dal rene analogamente agli urati.

Pertanto gli agenti uricosurici (come il probenecid od elevate dosi di salicilati) possono accelerare l'escrezione di ossipurinolo. Ciò può comportare una diminuzione dell'attività terapeutica di Allopurinolo ma il significato clinico di ciò deve essere valutato caso per caso.

#### *Clorpropamide*

Se allopurinolo viene somministrato contemporaneamente alla clorpropamide quando la funzione renale sia scarsa, può insorgere un aumentato rischio di prolungamento dell'attività ipoglicemizzante dato che allopurinolo e clorpropamide possono competere per l'escrezione nel tubulo renale.

#### *Anticoagulanti cumarinici*

Vi sono state rare segnalazioni di aumento dell'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici quando somministrati contemporaneamente ad allopurinolo, pertanto si devono monitorare attentamente tutti i pazienti che assumono anticoagulanti.

#### *Fenitoina*

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

#### *Teofillina*

È stata segnalata inibizione del metabolismo della teofillina. Il meccanismo di interazione può trovare spiegazione nel fatto che la xantina-ossidasi è coinvolta nel metabolismo della teofillina nell'uomo.

I livelli di teofillina dovrebbero essere monitorati in pazienti che inizino la terapia con allopurinolo o debbano assumerne dosi più elevate.

### *Ampicillina/Amoxicillina*

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

Tuttavia si raccomanda che in pazienti in trattamento con allopurinolo venga adottata, quando disponibile, una terapia alternativa all'ampicillina od amoxicillina.

### *Citostatici*

Con la somministrazione di allopurinolo e medicinali citotossici (ad esempio ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, alogenuri alchilici), le discrasie ematiche si verificano più frequentemente rispetto a quando questi principi attivi vengono somministrati da soli. Il monitoraggio del sangue ematico deve pertanto essere eseguito a intervalli regolari

### *Ciclosporina*

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

### *Didanosina*

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

### *Diuretici*

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 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**

### Gravidanza

Non è disponibile un'evidenza sufficiente circa la sicurezza di impiego di allopurinolo nella gravidanza umana. Gli studi di tossicità riproduttiva degli animali hanno mostrato risultati contrastanti (vedere paragrafo 5.3). L'impiego in gravidanza è raccomandato solo quando non esista una alternativa più sicura e quando la malattia di per sé comporti un rischio per la madre o il feto.

### Allattamento

L'allopurinolo e il suo metabolita oxipurinolo sono escreti nel latte materno umano. L'allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento.

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

Dal momento che sono state riportate 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 sulla loro performance.

#### 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. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda della dose ricevuta e anche quando somministrati in associazione con altri medicinali.

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

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )
Molto raro	$< 1/10.000$ )

Le reazioni avverse in associazione con allopurinolo sono comuni, non comuni, rare nella popolazione complessiva trattata e per lo più di natura minore. L'incidenza è più elevata in presenza di disfunzione renale e / o epatica.

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Molto rara	Foruncoli
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	Agranulocitosi <sup>1</sup> Granulocitosi Anemia aplastica <sup>1</sup> Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucopenia Leucocitosi Eosinofilia Aplasia specifica della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensività <sup>2</sup>
	Molto rara	Linfoma angioimmunoblastico cellule T <sup>3</sup> Shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rara	Diabete mellito Iperlipidemia
Disturbi psichiatrici	Molto rara	Depressione

Patologie del sistema nervoso	Molto rara	Coma Paralisi Atassia Neuropatia periferica Parestesia Sonnolenza Cefalea Disgeusia
Patologie dell'occhio	Molto rara	Cataratta Compromissione della visione Maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto rara	Vertigini
Patologie cardiache	Molto rara	Angina pectoris Bradycardia
Patologie vascolari	Molto rara	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Vomito <sup>4</sup> Nausea <sup>4</sup> Diarrea
	Molto rara	Ematemesi Steatorrea Stomatite Cambiamenti delle abitudini intestinali
Patologie epatobiliari	Non comune	Test di funzionalità epatica anormale <sup>5</sup>
	Rara	Epatite (incluse necrosi epatica ed epatite granulomatosa) <sup>5</sup>
Patologie della cute e del sottocutaneo	Comune	Rash
	Rara	Sindrome di Stevens-Johnson /Necrolisi Epidermica Tossica <sup>6</sup>
	Molto rara	Angioedema <sup>7</sup> Eruzione da farmaco Alopecia Cambiamenti del colore dei capelli
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Dolore muscolare



Patologie renali ed urinarie	Rara	Urolitiasi
	Molto rara	Ematuria Azotemia
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 <sup>8</sup>
Indagini dell'ormone aumentato <sup>9</sup>	Comune	Ormone tireostimolante ematico

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. Un disturbo da ipersensibilità multi-organo ritardata (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, eruzioni cutanee, vasculite, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia epato-splenomegalia, dei test di funzionalità epatica alterati e sindrome da scomparsa dei dotti biliari (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici) si manifesta in varie combinazioni. Possono anche essere coinvolti altri organi (ad esempio fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). 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 utili nel superare le reazioni cutanee di ipersensibilità. Quando si sono verificate reazioni da ipersensibilità generalizzate, in particolare ad esito fatale, erano solitamente presenti disturbi renali e/o epatici.

3. Linfoma angioimmunoblastico a cellule T è stato descritto molto raramente dopo biopsia di una linfadenopatia generalizzata. Sembra essere reversibile dopo la sospensione 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 prendendo allopurinolo dopo i pasti.

5. E' stata riportata una disfunzione epatica senza una chiara evidenza di una più generalizzata ipersensibilità.

6. Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Possono essere pruriginosi, maculopapulari, talvolta squamosi, a volte purpurici e raramente esfoliativi, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (SJS / TEN). L'allopurinolo deve essere ritirato IMMEDIATAMENTE se dovessero verificarsi tali reazioni. Il più alto rischio di SJS e TEN, o di altre gravi reazioni di ipersensibilità, è nelle prime settimane di trattamento. I migliori risultati nella gestione di tali reazioni derivano dalla diagnosi precoce e dall'interruzione immediata di qualsiasi farmaco sospetto. Dopo il recupero da reazioni lievi, l'allopurinolo può, se desiderato, essere reintrodotta con una piccola dose (ad esempio 50 mg / die) e gradualmente aumentata. È stato dimostrato che l'allele HLA-B \* 5801 è associato al rischio di sviluppare sindrome da ipersensibilità correlata allopurinolo e SJS / TEN. L'uso della genotipizzazione come strumento di screening per prendere decisioni sul trattamento con allopurinolo non è stato stabilito. Se l'eruzione si ripresenta, l'allopurinolo deve essere sospeso in modo permanente poiché possono verificarsi reazioni di ipersensibilità più gravi (vedere paragrafo 4.8 Disturbi del sistema immunitario). Se non si riesce a escludere SJS / TEN o altre gravi reazioni di ipersensibilità, l'allopurinolo non deve essere reintrodotta a causa della potenziale 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 stata riportata l'angioedema con e senza segni e sintomi di una più generalizzata reazione di ipersensibilità all'allopurinolo .

8. È stata riportata febbre con o senza segni e sintomi di una più generalizzata reazione di ipersensibilità all'allopurinolo (vedere sezione 4.8 "Disturbi del sistema immunitario").

9. 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 riportato all'indirizzo

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

È stata segnalata l'assunzione di allopurinolo fino a 22,5 g senza che si siano manifestati effetti avversi. In un paziente che aveva ingerito 20 g di allopurinolo sono stati segnalati segni e sintomi che includevano nausea, vomito, diarrea e vertigini. Il paziente si è ripreso a seguito dell'adozione di misure di supporto generale.

### Trattamento

Un assorbimento massivo di allopurinolo può portare ad una considerevole inibizione della attività della xantina-ossidasi che non dovrebbe avere effetti indesiderati, al di là della possibile influenza su farmaci somministrati contemporaneamente, specialmente la 6-mercaptopurina e/o azatioprina. Un'adeguata idratazione per mantenere una diuresi ottimale facilita la escrezione dell'allopurinolo e dei suoi metaboliti. Si può ricorrere alla dialisi se ritenuto necessario.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antigottosi - preparati inibenti la formazione di acido urico. Codice ATC: M04AA01.

### Meccanismo d'azione

L'allopurinolo è un inibitore della xantina-ossidasi.

L'allopurinolo ed il suo metabolita principale l'ossipurinolo riducono il livello plasmatico ed urinario dell'acido urico mediante inibizione della xantina-ossidasi, enzima che catalizza l'ossidazione dell'ipoxantina in xantina e di quest'ultima in acido urico.

### Effetti farmacodinamici

Oltre all'inibizione del catabolismo delle purine, in alcuni pazienti iperuricemici, ma non in tutti, determina una riduzione della biosintesi ex novo delle purine mediante un meccanismo di retroinibizione della ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi.

Altri metaboliti di allopurinolo comprendono allopurinolo-riboside e xipurinol-7-riboside.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'allopurinolo è attivo per somministrazione orale e viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale superiore. L'allopurinolo è stato rilevato nel sangue 30 - 60 minuti dopo la somministrazione. Le stime della biodisponibilità variano dal 67% al 90%. I livelli plasmatici al picco si verificano normalmente circa 1,5 ore dopo la somministrazione orale di allopurinolo, ma decrescono rapidamente e sono difficilmente rilevabili dopo 6 ore. I livelli plasmatici al picco di ossipurinolo si verificano generalmente da 3 a 5 ore dalla somministrazione orale di allopurinolo e sono molto più sostenuti nel tempo.

### Distribuzione

L'allopurinolo è scarsamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto si ritiene che modifiche nel legame proteico non alterino significativamente la clearance. Il volume di distribuzione apparente di allopurinolo è di circa 1,6 litri/kg, il che suggerisce un assorbimento relativamente ampio 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.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

Circa il 20% della dose ingerita di allopurinolo è escreta nelle feci. L'eliminazione di allopurinolo avviene principalmente mediante conversione metabolica ad ossipurinolo da parte della xantina ossidasi e della aldeide ossidasi. Meno del 10% di farmaco immodificato viene escreto nelle urine. L'allopurinolo ha un'emivita plasmatica che va da 0,5 a 1,5 ore circa.

L'ossipurinolo è un inibitore della xantina-ossidasi meno potente dell'allopurinolo, ma la sua emivita plasmatica è molto più prolungata. Si stima che essa vari nell'uomo da 13 a 30 ore. Pertanto, con una singola dose orale giornaliera di allopurinolo, si ottiene una inibizione efficace della xantina-ossidasi per 24 ore. I pazienti con funzione renale normale accumulano gradualmente ossipurinolo fino al raggiungimento dello stato stazionario plasmatico. Tali pazienti, con la dose di 300 mg di allopurinolo al giorno, hanno generalmente concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo di 5 - 10 mg/litro.

L'ossipurinolo è eliminato immodificato nelle urine ma possiede una lunga emivita di eliminazione perchè va incontro a riassorbimento tubulare. Sono stati riportati valori da 13,6 ore a 29 ore di

emivita di eliminazione. L'ampia variabilità in tali valori può essere spiegata da variazioni nel disegno dello studio e/o dalla clearance della creatinina nei pazienti.

#### Farmacocinetica nei pazienti con danno renale

La clearance dell'allopurinolo e dell'ossipurinolo è notevolmente ridotta in pazienti con scarsa funzionalità renale: ne conseguono elevati livelli plasmatici durante la terapia cronica. Pazienti con insufficienza renale (valori di clearance della creatinina di 10 - 20 ml/min) presentavano concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo di circa 30 mg/litro dopo trattamento prolungato con 300 mg di allopurinolo al giorno. Questa concentrazione corrisponde approssimativamente a quella che si raggiungerebbe nei pazienti con funzione renale normale con dosi di 600 mg/die. Pertanto in pazienti con insufficienza renale si rende necessaria una riduzione della dose di allopurinolo.

#### Farmacocinetica negli anziani

Non si prevedono modifiche cinetiche del farmaco se non a causa del deterioramento della funzione renale (vedere sezione 5.2 farmacocinetica in pazienti con danno renale).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli esperimenti su animali, l'applicazione a lungo termine di alte dosi di allopurinolo ha portato alla formazione di precipitati di xantina (urolitiasi), che hanno portato a cambiamenti morfologici negli organi uriniferi.

#### *Mutagenesi*

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*.

L'evidenza degli studi biochimici e degli altri studi citologici è fortemente suggestiva che l'allopurinolo non possiede effetti negativi sul DNA in qualsiasi stadio del ciclo cellulare e non è mutageno.

#### *Cancerogenesi*

In topi e ratti trattati con allopurinolo fino a 2 anni non è stata dimostrata evidenza di cancerogenesi

#### *Tossicità riproduttiva*

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 condotto su ratti a 120 mg / kg al giorno 12° della gestazione, non sono state osservate anomalie. Studi in topi estesi ad alte dosi orali di allopurinolo fino a 100 mg / kg / die, ratti fino a 200 mg / kg / giorno e conigli fino a 150 mg / kg / giorno, durante l'8° e il 16° giorno della gestazione, non hanno prodotto effetti teratogeni.

Uno studio *in vitro* utilizzando ghiandole salivari di topo fetale in coltura per il rilevamento dell'embriotossicità ha indicato che l'allopurinolo non dovrebbe provocare l'embriotossicità senza causare anche tossicità materna.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Crospovidone Tipo B  
Amido di mais

Povidone K30  
Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperature inferiore a 30°C

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC-ALU contenente 25,28,30,50,60,90 e 100 compresse

E' 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**

Accord Healthcare S.L.U.,  
World Trade Center, Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est, 6° planta, Barcelona  
08039, Spagna

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

046453015 - "100 Mg Compresse" 25 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453027 - " 100 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453039 - "100 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453041 - "100 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453054 - "100 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453066 - "100 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453078 - "100 Mg Compresse" 100 Compresse I n Blister Pvc-Al  
046453080 - "300 Mg Compresse" 25 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453092 - "300 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453104 - "300 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453116 - "300 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453128 - "300 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453130 - "300 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc-Al  
046453142 - "300 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc-Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

<Data della prima autorizzazione:

<Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**