

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ALLURIT

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Allurit compresse

Una compressa da 322 mg contiene:

Principio attivo:

Allopurinolo 150 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Allurit è un farmaco costituito da allopurinolo, potente inibitore della xantina- ossidasi, enzima responsabile della conversione della ipoxantina in xantina e di questa in acido urico. Allurit determina quindi una riduzione dei livelli di acido urico nel sangue e conseguentemente nell'urina, inibendo la formazione di acido urico, cioè evita anche il pericolo di iperuricosuria e permette l'uso dei farmaci anche in pazienti con danno renale tale da invalidare gli uricosurici. Pertanto Allurit è indicato nella terapia degli stati iperuricemici e risultano utili sia nelle forme primarie quali la gotta, sia nelle iperuricemie secondarie quali possono aversi in caso di leucemia acuta e cronica, policitemia, mieloma multiplo, psoriasi, durante l'uso di diuretici, in corso di dialisi renale, in presenza di nefropatie e deperimenti organici, durante diete dimagranti, in corso di terapia con antitumorali. Oltre che in tali affezioni Allurit è indicato anche per ridurre le deposizioni tissutali di urati.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Allurit è indicato nel trattamento della gotta e della iperuricemia secondaria. Il trattamento tende a prevenire la deposizione di urati nei tessuti e la formazione di lesioni ossee, articolari e renali. Con la sua singolare azione che riduce la formazione dell'acido urico, anziché aumentare l'escrezione di urati, esso offre evidenti vantaggi rispetto agli agenti uricosurici ed ai comuni farmaci antiinfiammatori, specialmente in pazienti con nefropatia gottosa, in quelli con tendenza alla formazione di calcoli uratici ed in quelli con malattie concomitanti particolarmente gravi.

La terapia con Allurit allevia le sofferenze articolari croniche ed aumenta la mobilità articolare.

Nella maggioranza dei pazienti con diffusi depositi tofacei viene bloccata la progressiva formazione di tofi e vengono sanate le cavità in seguito al drenaggio degli urati. I tofi già formati si riducono progressivamente di volume in seguito al trattamento con Allurit.

Allurit è particolarmente efficace nella prevenzione della insorgenza e della recidiva dei calcoli uratici e della sabbia uratica e nel prevenire la formazione dei calcoli di ossalato di calcio con concomitante iperuricemia. Somministrato insieme a soluzioni alcalinizzanti, permette di ridisciogliere i calcoli uratici già formati. Allurit è utile nella terapia e nella profilassi della nefropatia uratica acuta in pazienti con malattie neoplastiche particolarmente esposti alla possibilità di un aumento dell'acido urico sierico ed alla formazione di calcoli uratici, specialmente dopo terapia radiante o con farmaci antineoplastici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

2-3 compresse al giorno prima o dopo i pasti, o due compresse in unica somministrazione e secondo prescrizione medica.

Durante la terapia è bene assicurare un volume di circa 2 litri di urina neutra o alcalina mediante assunzione di liquido appropriato.

4.3 Controindicazioni

Allurit è controindicato nei bambini, fatta eccezione per quelli affetti da iperuricemia secondaria a neoplasia. Non deve essere somministrato a quei pazienti che abbiano avuto una reazione grave alla prima somministrazione.

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 e la necrolisi epidermica tossica (SSJ/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 da ipersensibilità e SSJ/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee da ipersensibilità.

Allele HLA-B*5801

E' stato dimostrato che l'allele HLA-B*5801 è associato al rischio di sviluppare sindrome da ipersensibilità da allopurinolo SJS/TEN. La frequenza dell'allele HLA-B*5801 varia ampiamente tra popolazioni etniche: fino al 20% nella popolazione cinese Han, 8-15% nella popolazione thailandese, circa il 12% nella popolazione coreana e 1-2% negli individui di origine Giapponese o Europea. Lo screening di HLA-B*5801 deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con allopurinolo in sottogruppi di pazienti in cui la prevalenza di questo allele sia nota per essere alta. La malattia renale cronica può aumentare ancora di più il rischio in questi pazienti. Nel caso in cui non sia disponibile alcuna genotipizzazione per i pazienti con discendenza cinese Han, thailandese o coreana, i benefici devono essere attentamente valutati e i possibili maggiori rischi devono essere tenuti in considerazione prima di iniziare la terapia. L'uso della genotipizzazione non è stato stabilito in altre popolazioni di pazienti. Se il paziente è un portatore noto di HLA-B*5801 (soprattutto in coloro che sono di origine cinese Han, thailandese o coreana), allopurinolo non deve essere iniziato salvo che non vi siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e si ritenga che i benefici superino i rischi. E' richiesta una vigilanza aggiuntiva per segni di ipersensibilità o SJS/TEN e il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento al primo insorgere di sintomi.

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

Poichè durante la somministrazione iniziale del farmaco possono aversi attacchi acuti di gotta, può essere opportuno associare un trattamento con colchicina nella fase iniziale della terapia. E' possibile e talora opportuna l'associazione di allopurinolo con uricosurici.

E' possibile, anche se non dimostrato, che si verificano in pazienti trattati con allopurinolo fenomeni di precipitazione renale di ossipurine.

E' opportuna una somministrazione di liquidi al paziente tanto da aversi una diuresi totale quotidiana di almeno 2 litri, mantenendo un pH neutro o preferibilmente alcalino.

Nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio deve essere diminuito in rapporto alla funzionalità renale ed il farmaco deve essere sospeso se si accentua l'insufficienza renale.

Nella grave insufficienza renale la vita media dell'ossipurinolo plasmatico, metabolita attivo dell'allopurinolo, è fortemente aumentata, per cui dosi di 100-150 mg al giorno o 300 mg due volte alla settimana sono sufficienti a mantenere un adeguato livello inibente della xantina-ossidasi.

Sono opportuni periodici esami della funzionalità epatica, renale, nonché della crasi ematica.

Da usare sotto il personale controllo del medico.

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 è usato in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Mercaptopurina e azatioprina.

Poiché l'allopurinolo potenzia l'attività della mercaptopurina, in quanto inibisce il metabolismo della stessa ad acido 6-tiourico, è opportuno, nei pazienti che assumono contemporaneamente Allurit, ridurre le dosi di mercaptopurina (e azatioprina) a circa 1/3 e 1/4 della dose usuale. La somministrazione di mercaptopurina e azatioprina sarà quindi regolata in base alla risposta terapeutica ed agli effetti collaterali.

Ferro.

Anche se la mobilizzazione di ferro epatico da parte dell'allopurinolo è tuttora discussa (nell'animale trattato con allopurinolo si è rilevata un'aumentata concentrazione di ferro epatico) è preferibile evitare la contemporanea somministrazione di farmaci contenenti ferro e Allurit, e non somministrarlo in parenti di soggetti emocromatosici.

Farmaci ad attività uricosurica.

E' possibile, e talora opportuna, l'associazione di allopurinolo con uricosurici. Va però tenuto conto che i farmaci ad attività uricosurica accelerano l'escrezione di acido urico; pertanto, dato che il meccanismo di escrezione renale dell'ossipurinolo e dell'acido urico non sono dissimili, l'attività terapeutica dell'allopurinolo può essere lievemente ridotta.

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.

Citostatici

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

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

Alluminio idrossido

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

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Nelle donne in gravidanza o in età fertile l'uso di Allurit sarà valutato in base al rapporto fra il potenziale benefico e l'eventuale rischio per il feto, benché negli animali il farmaco non abbia dimostrato effetti teratogeni.

Allattamento

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

E' opportuno avvisare il paziente della possibile, se pur occasionale, comparsa di sonnolenza, specie allorquando questi esplichì attività che richiedono particolare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Il più frequente effetto collaterale è rappresentato da rash cutaneo prevalentemente di tipo maculo-papulare, talora con febbre.

Nel caso compaiano tali manifestazioni, è prudente sospendere la terapia, anche se si è notato che la riduzione del dosaggio è talora sufficiente ad evitare tali effetti collaterali.

Il rash cutaneo può comparire anche tardivamente rispetto all'inizio della terapia. Sono stati riportati pochi casi di alopecia, con o senza dermatite. Sono stati anche segnalati occasionalmente nausea, vomito, diarrea, dolore intermittente, ematuria ed ancora, sia pure di rado, fenomeni idiosincrasici quali brividi, leucopenia o leucocitosi, artralgie e prurito.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs), come la Sindrome di Stevens-Johnston (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate con frequenza molto rara (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

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

Quando si sono verificate reazioni da ipersensibilità generalizzate, le alterazioni renali e/o epatiche erano generalmente presenti, in particolare quando l'esito è stato fatale.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia aplastica.

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

Esami diagnostici

Comune: aumento dell'ormone tireotropo*

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa .

4.9 Sovradosaggio

Non sono note manifestazioni di tossicità da sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'effetto ipouricemizzante dell'allopurinolo è dovuto all'azione antienzimatica che il farmaco esplica a livello del metabolismo purinico, inibendo la xantina-ossidasi con conseguente riduzione della trasformazione di ipoxantina in xantina e di questa in acido urico ed urati.

Tale inibizione rende inoltre possibile la riutilizzazione di ipoxantina e xantina nel metabolismo purinico e la conseguente induzione dell'inibizione a feed-back della sintesi ex-novo della purina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale l'allopurinolo viene rapidamente assorbito e compare nel plasma dopo 30-60 minuti, con un tempo di dimezzamento di circa 2-3 ore.

Il suo metabolita principale è l'ossipurinolo che ha un'emivita plasmatica molto più lunga dell'allopurinolo stesso: esso viene infatti riassorbito dai tubuli renali e poi lentamente eliminato ($t_{1/2} = 18-30$ ore). Pertanto, dato che l'ossipurinolo possiede un'azione ipouricemizzante di poco inferiore a quella dell'allopurinolo, esso contribuisce notevolmente all'effetto terapeutico del farmaco, specie durante terapie antiuriche prolungate.

Allopurinolo ed ossipurinolo non si legano alle proteine plasmatiche; la loro distribuzione è pressochè uguale in tutti i tessuti ad eccezione del cervello, ove si concentrano in misura significativamente inferiore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'allopurinolo risulta meglio tollerato dei diversi analoghi della purina, non provocando alcun effetto negativo fino a dosi singole orali di 1,2 g/kg (topo) e di 1,7 g/kg (ratto). Ricerche di tossicità cronica, eseguite nel ratto trattato per via orale, hanno dimostrato la buona tollerabilità di dosi fino a 60 mg/kg/die, che non modificano la curva di crescita e non alterano il quadro ematologico ed ematochimico.

Somministrato durante la gravidanza a ratti e conigli, l'allopurinolo è stato ottimamente tollerato sia dalle madri sia dai feti, e pertanto non è teratogeno o embriotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Una compressa contiene:

Amido, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non si conoscono eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

cinque anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Astuccio di 40 compresse da 150 mg

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l.

Rhone-Poulenc Rorer SpA

Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astuccio 40 cpr 150 mg

AIC n. 022051015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 09.06.1971

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 31.05.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

007046_022051_RCP
Rinnovo 2000, valido dal 1/06/2000⁶

6