RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALLOPURINOLO DOC Generici Adulti 300 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa divisibile da 300 mg contiene 300 mg di allopurinolo.
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, colorante azoico giallo tramonto FCF (E110) e sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

Le compresse sono rotonde biconvesse, di color pesca, con impresse le diciture "AL" e "300" separate da una linea di frattura su uno dei due lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ALLOPURINOLO DOC Generici è indicato solo negli adulti per le principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico/urato. Queste comprendono: gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi.
Tali situazioni si manifestano nella gotta, nella litiasi uratica e nella nefropatia acuta da acido urico e nelle malattie neoplastiche e mieloproliferative con alto turnover cellulare, nelle quali si hanno alti livelli di urato, o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica. ALLOPURINOLO DOC Generici è indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Allopurinolo deve essere introdotto a basso dosaggio, ad es. 100 mg/die, per ridurre il rischio di reazioni avverse e aumentato solo se la risposta di urato sierico non è sufficiente. Deve essere usata particolare cautela in caso di funzione renale scarsa.

Negli adulti la dose giornaliera media è di 300 mg una volta al giorno.
Quando i valori elevati di uricemia e/o uricuria rendono necessarie dosi maggiori, il medico può aumentare la dose fino ad un massimo di 800 mg suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere dopo i pasti.
Al fine di ridurre la possibilità di attacchi acuti di gotta si consiglia di iniziare il trattamento a basse dosi (100 mg) con incrementi settimanali di 100 mg sino ad ottenere il dosaggio ottimale di mantenimento.
La normalizzazione del tasso uricemico si raggiunge in un periodo di 1-3 settimane. Per la prevenzione delle nefropatie uratiche secondarie, conseguenti all'eccessivo catabolismo nucleoproteico nelle malattie neoplastiche, il trattamento con ALLOPURINOLO DOC Generici deve essere praticato, quando possibile, prima della terapia citotossica al fine di correggere eventuali iperuricemia e/o iperuricuria preesistenti.
La terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici può essere mantenuta durante la terapia antimitotica e si può anche protrarre a tempo indeterminato nella profilassi dell'iperuricemia eventualmente insorgente durante le crisi naturali della malattia. Nel trattamento prolungato una dose di 300-400 mg/die di allopurinolo è di solito sufficiente a normalizzare il livello uricemico.
Occorre adottare ulteriore cautela in caso di funzionalità renale compromessa (vedere Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali).

Anziani
Nei pazienti anziani particolare attenzione andrà posta nel mantenere il dosaggio al minimo necessario al mantenimento di normali livelli sierici ed urinari di acido urico.
Vedere le raccomandazioni sulla dose al paragrafo Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali (vedere anche il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Raccomandazioni posologiche nei disturbi renali
L'allopurinolo e i suoi metaboliti sono escreti per via renale, pertanto una funzionalità renale compromessa può comportare ritenzione del farmaco e/o dei suoi metaboliti. Di conseguenza l'emivita nel plasma potrebbe risultare prolungata. Per evitare possibili rischi a ciò conseguenti, si può iniziare il trattamento con una dose di 100 mg di

allopurinolo al giorno, aumentando la dose solo se i valori dei livelli urinari o sierici di urato non si riducono adeguatamente.
In alternativa al trattamento suggerito, per la posologia ci si può basare sui valori della clearance della creatinina, secondo lo schema seguente:

Clearance della creatinina	Dose
>20 ml/min	300 mg/die
Tra 10 e 20 ml/min	100-200 mg / die
<10 ml/min	100 mg/die o a più lunghi intervalli

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

Raccomandazioni posologiche nella dialisi renale
L'allopurinolo e i suoi metaboliti vengono rimossi attraverso la dialisi renale. Se è necessaria la dialisi per due o tre volte a settimana, si dovrà prendere in considerazione uno schema posologico alternativo pari a 300-400 mg di allopurinolo immediatamente dopo ogni dialisi. Nessun'altra somministrazione andrà effettuata tra una seduta dialitica e l'altra.

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

Trattamento di condizioni di elevato ricambio dell'urato, per es. neoplasie, sindrome di Lesch-Nyhan.
Prima di cominciare la terapia citotossica, è consigliabile utilizzare l'allopurinolo per correggere l'iperuricemia e/o l'iperuricosuria esistenti. È importante assicurare un'adeguata idratazione per mantenere la diuresi ottimale e tentare l'alcalinizzazione delle urine al fine di aumentare la solubilità dell'urato/acido urico urinario. Le dosi di allopurinolo devono essere le più basse.
Queste precauzioni possono ridurre il rischio di deposito di xantina e/o ossipurinolo con conseguente complicazione della situazione clinica. (vedere paragrafi 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione e 4.8 Effetti indesiderati)
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
ALLOPURINOLO DOC Generici va preso preferibilmente sempre alla stessa ora del giorno, dopo un pasto al fine di aumentare la tollerabilità a livello gastrointestinale. Se la dose giornaliera supera i 300 mg e vi è evidente intolleranza gastrointestinale, può essere opportuno suddividere le somministrazioni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nel trattamento degli attacchi acuti di gotta.
- Bambini e adolescenti fino a 18 anni per la presenza del colorante giallo tramonto FCF (E110).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Allopurinolo deve essere sospeso immediatamente quando si verificano rash cutaneo od altri segni e sintomi di ipersensibilità. Allopurinolo deve essere interrotto immediatamente e definitivamente ai primi segni d'intolleranza.

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 di ipersensibilità e SSJ/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee da ipersensibilità.
I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il rischio più alto di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime otto settimane di trattamento.
Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ALLOPURINOLO DOC Generici deve essere sospeso.
I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.
Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di ALLOPURINOLO DOC Generici, ALLOPURINOLO DOC Generici non deve essere più riutilizzato in questo paziente.
In casi rari la reazione allergica si manifesta come un disturbo da ipersensibilità ritardata multi-organo (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, vasculite, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epatosplenomegalia, test di funzionalità epatica alterati e sindrome da scomparsa dei dotti biliari intraepatici in varia combinazione. Anche altri organi (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon) possono essere

coinvolti. Se si manifestano anoressia, perdita di peso o prurito in pazienti in terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici, è opportuno includere nella valutazione diagnostica un esame della funzionalità epatica.
In pazienti con preesistenti malattie epatiche si raccomanda di eseguire periodici esami della funzionalità epatica e di adottare dosi opportunamente ridotte del farmaco.
Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi più facilmente in pazienti con disturbi della funzionalità renale che assumano contemporaneamente ALLOPURINOLO DOC Generici e tiazidici.
Pertanto, in tale contesto clinico, la suddetta associazione va somministrata con cautela e i pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione.

Allele HLA-B*5801
È stato dimostrato che l'allele HLA-B*5801 è associato al rischio di sviluppare sindrome da ipersensibilità da allopurinolo e 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 tailandese, circa il 12% nella popolazione coreana e l'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 per i pazienti con discendenza cinese Han, tailandese 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, tailandese o coreana), allopurinolo non deve essere iniziato salvo che non vi siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e si ritenga che i benefici superino il rischio. È richiesta attenzione aggiuntiva per segni di ipersensibilità o SJS/TEN e 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.

L'iperuricemia asintomatica non è generalmente considerata di per sè una indicazione all'uso di allopurinolo. Modifiche dietetiche e nell'assunzione di fluidi, unitamente al trattamento della condizione di base, possono correggere l'uricemia.

Attacchi di gotta acuti
Il trattamento con allopurinolo non deve essere iniziato finché non sia completamente terminato un precedente attacco acuto di gotta dal momento che il trattamento con allopurinolo può indurre ulteriori attacchi. Qualora si sviluppi un attacco acuto in pazienti in trattamento con allopurinolo, la terapia deve proseguire con il medesimo dosaggio, mentre l'attacco acuto va trattato con un adeguato farmaco antiinfiammatorio.
All'inizio del trattamento con allopurinolo, può presentarsi un attacco acuto di gotta anche in soggetti normouricemici. È pertanto consigliabile all'inizio del trattamento somministrare profilatticamente dosi di mantenimento di colchicina. È inoltre consigliabile iniziare il trattamento con una dose bassa (100 mg/die) e aumentarla di 100 mg a intervalli settimanali fino a raggiungere una uricemia di 6 mg/100 ml e senza superare la dose massima consigliata (800 mg/die). Può essere necessario in alcuni casi l'uso di colchicina o altri antiinfiammatori per sopprimere attacchi di gotta. Gli attacchi di solito divengono più brevi e meno gravi dopo alcuni mesi di terapia. La mobilizzazione degli urati dai depositi tissutali che causa la fluttuazione del livello ematico di acido urico può rappresentare una possibile spiegazione per questi episodi.
Anche con adeguata terapia con allopurinolo possono essere necessari molti mesi per giungere al controllo degli attacchi acuti.

È opportuno mantenere un apporto di liquidi tale da determinare un volume giornaliero di urine di almeno 2 litri, con urine neutre o leggermente alcaline per evitare la teorica possibilità di formazione di calcoli di xantina e contribuire a prevenire la precipitazione di urati in pazienti che assumono concomitante terapia uricosurica.

Una terapia adeguata con ALLOPURINOLO DOC Generici comporta la dissoluzione di calcoli renali di acido urico con il rischio remoto di blocco dei medesimi nell'uretere.

In alcuni pazienti con malattie renali preesistenti o con bassa clearance degli urati è stata riscontrata una elevazione dell'azotemia durante la terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici.
Nonostante non sia stato identificato il meccanismo responsabile di ciò, i pazienti con alterata funzione renale dovrebbero essere accuratamente osservati all'inizio della somministrazione di ALLOPURINOLO DOC Generici. Se il disturbo della funzionalità renale aumenta, il dosaggio del farmaco va ridotto o ne va sospesa la somministrazione.
Tra i pazienti in cui la disfunzione renale è aumentata dopo l'inizio della terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici, erano presenti malattie concomitanti quali mieloma multiplo o insufficienza cardiaca congestizia. L'insufficienza renale è anche frequentemente associata con la nefropatia gottosa e raramente con reazioni di ipersensibilità associata a ALLOPURINOLO DOC Generici.
L'allopurinolo e il suo metabolita attivo primario ossipurinolo, sono eliminati dal rene. Per questo motivo alterazioni nella funzione renale hanno effetti profondi sul dosaggio.

In pazienti in terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici è stata riscontrata depressione midollare. La maggior parte di questi pazienti assumeva terapie concomitanti in grado di produrre questo effetto.
Ciò è avvenuto ad una distanza dall'inizio della terapia con ALLOPURINOLO DOC Generici variabile tra 6 settimane e 6 anni.

Raramente singoli pazienti in terapia con il solo ALLOPURINOLO DOC Generici possono sviluppare depressione midollare di grado variabile, a carico di una o più linee cellulari.

In pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale va impiegato un devono assumere dosaggio ridotto.

I pazienti in terapia per ipertensione o insufficienza cardiaca, per esempio con diuretici o inibitori ACE, possono avere una concomitante insufficienza della funzionalità renale, pertanto in questi pazienti l'allopurinolo deve essere impiegato con cautela.
In pazienti con diminuita funzionalità renale o con malattie concomitanti che possono ripercuotersi sulla funzionalità renale come l'ipertensione o il diabete mellito va periodicamente controllata la funzione renale, in particolare l'azotemia e la creatininemia o la clearance della creatinina ed eventualmente riadattato il dosaggio di ALLOPURINOLO DOC Generici.

Disturbi della tiroide
Aumento dei valori di TSH (>5.5 µIU/mL) è stato osservato in pazienti in trattamento a lungo termine con allopurinolo (5,8%) in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. È richiesta cautela quando allopurinolo è usato in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.

In caso di sofferenza muscolare, è opportuno intraprendere un dosaggio dei livelli di CPK e di altri indicatori di danno muscolare. L'alterazione di questi parametri comporta la sospensione della terapia.

ALLOPURINOLO DOC Generici contiene lattosio
Le compresse contengono 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.
ALLOPURINOLO DOC Generici contiene il colorante giallo tramonto
Le compresse contengono il colorante giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.
ALLOPURINOLO DOC Generici contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

6-mercaptopurina e azatioprina: nella somministrazione concomitante con allopurinolo, la dose di 6-mercaptopurina o azatioprina deve essere ridotta a circa un terzo o un quarto di quella abituale. L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi e neutralizza l'inattivazione dell'azatioprina e della 6-mercaptopurina determinando un prolungamento dell'attività di questi farmaci. Le concentrazioni nel siero di questi medicinali possono, quindi, raggiungere livelli tossici se non si interviene con riduzioni delle dosi.
La dose di mercaptopurina o azatioprina verrà successivamente adeguata in base alla valutazione della risposta terapeutica ed alla comparsa di effetti tossici.

Vidarabina (adenina arabinoside): le evidenze indicano che l'emivita plasmatica della vidarabina aumenta in presenza di allopurinolo. Quando i due prodotti vengono utilizzati insieme è necessario esercitare particolare attenzione per riconoscere un aumento degli effetti tossici.

Salicilati e agenti uricosurici: l'ossipurinolo, il maggiore metabolita dell'allopurinolo e di per sé terapeuticamente attivo, viene escreto attraverso i reni in modo simile agli urati. Pertanto i farmaci con attività uricosurica come probenecid o dosi elevate di salicilato possono accelerare l'escrezione dell'ossipurinolo. Questo può ridurre l'attività terapeutica dell'allopurinolo, ma la sua rilevanza deve essere valutata caso per caso.
La concomitante somministrazione di agenti uricosurici e alloprurinolo è stata associata ad una diminuzione nell'escrezione di ossipurine (ipoxantina e xantina) e ad un aumento nell'escrezione di acido urico rispetto a quelle osservate con il solo allopurinolo.
Nonostante fino ad oggi non vi siano dimostrazioni cliniche della precipitazione renale di ossipurine in pazienti in terapia con allopurinolo, da solo o associato a farmaci uricosurici, questa possibilità va tenuta presente, caso per caso.

Clorpropamide: se l'allopurinolo viene somministrato in concomitanza con la clorpropamide in caso di ridotta funzionalità renale può insorgere un aumento del rischio di prolungamento dell'attività ipoglicemizzante in quanto l'allopurinolo e la clorpropamide possono competere per l'escrezione nel tubulo renale.

Anticoagulanti cumarinici: sono stati riportati rari casi di aumento dell'effetto di warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici se somministrati con allopurinolo, pertanto tutti i pazienti che ricevono anticoagulanti devono essere monitorati attentamente.

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

Teofillina: sono stati segnalati casi di inibizione del metabolismo della teofillina. Il meccanismo di interazione può essere spiegato con il fatto che la xantina ossidasi è coinvolta nella biotrasformazione della teofillina nell'uomo. I livelli di teofillina devono essere monitorati nei pazienti che iniziano o devono assumere dosi più elevate di allopurinolo.

Ampicillina/Amoxicillina: in pazienti che assumono ampicillina o amoxicillina insieme all'allopurinolo, è stato segnalato un aumento della frequenza di eruzioni cutanee 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, una terapia alternativa all'ampicillina o all'amoxicillina.

Citostatici: con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, alogenidi alchilici), si verifica discrasia ematica più frequentemente di quando questi principi attivi sono somministrati da soli. Pertanto, il monitoraggio della conta ematica deve essere eseguito ad intervalli regolari.

Ciclosporina: i casi segnalati indicano che le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina possono aumentare nel corso del trattamento concomitante con allopurinolo. Pertanto, qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente si deve tenere presente la possibilità di un aumento della tossicità della ciclosporina

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

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

Diuretici tiazidici: le segnalazioni circa il fatto che l'uso concomitante di allopurinolo e diuretici tiazidici può contribuire all'aumento della tossicità da allopurinolo in alcuni pazienti sono state revisionate nel tentativo di stabilire il meccanismo e il rapporto di causa-effetto.
La revisione delle descrizioni dei casi clinici indica che la maggior parte dei pazienti ricevevano diuretici tiazidici per ipertensione e che spesso non erano state effettuate valutazioni che escludevano alterazioni della funzionalità renale secondarie a nefropatia ipertensiva.
Nei pazienti in cui l'insufficienza renale era documentata, comunque, la raccomandazione di diminuire la dose di allopurinolo, non era stata osservata.
Nonostante non sia stato stabilito un meccanismo o un rapporto di causa-effetto, è opportuno controllare la funzione renale in pazienti in terapia con allopurinolo e diuretici tiazidici, anche in assenza di insufficienza renale e il dosaggio va ulteriormente diminuito nei pazienti in terapia combinata se si rileva una diminuita funzionalità renale.

Tolbutamide: è stato dimostrato che la conversione della tolbutamide a metaboliti inattivi è catalizzata dalla xantino-ossidasi del fegato di ratto. L'eventuale rilievo sul piano clinico di queste osservazioni non è noto.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e fertilità
In uno studio condotto con alte dosi di allopurinolo intraperitoneale nel topo, si sono osservate anormalità fetali, ma in ulteriori studi con allopurinolo per via orale, effettuati nel ratto e nel coniglio, non si è osservata alcuna anormalità. Non è disponibile un‘evidenza sufficiente circa la sicurezza di impiego di allopurinolo nella gravidanza umana, sebbene sia stato ampiamente usato per molti anni senza che si siano manifestate conseguenze negative apparenti.
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
Allopurinolo e il suo metabolita oxipurinolo sono escreti nel latte materno. Sono state rilevate concentrazioni pari a 1,4 mg/litro di allopurinolo e 53,7 mg/litro di oxipurinolo nel latte materno di donne che assumevano allopurinolo in dosi di 300 mg/die. Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

La decisione in merito alla sospensione dell'allattamento al seno o della sospensione/rinuncia alla terapia con allopurinolo deve tenere in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi della terapia per la donna.

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

Poiché sono stati segnalati casi di reazioni avverse come vertigini, sonnolenza e atassia in pazienti che assumevano allopurinolo, tali pazienti devono prestare attenzione prima di mettersi alla guida, usare macchinari o svolgere attività pericolose finché non siano sicuri che l'allopurinolo non influisca negativamente sulla loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza degli effetti indesiderati può variare a seconda della dose somministrata e se il farmaco viene somministrato in associazione con altri agenti terapeutici.

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse al farmaco riportate di seguito sono delle stime: per la maggior parte delle reazioni non sono disponibili dati idonei per il calcolo dell'incidenza. Le reazioni avverse al farmaco individuate attraverso la sorveglianza post-commercializzazione sono da considerare rare o molto rare. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione:

Molto comune (>1/10);
Comune (>1/100, <1/10);
Non comune (≥1/1000, ≤1/100)
Raro (≥1/10.000, ≤1/1000)
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 delle reazioni avverse è maggiore in presenza di patologie renali e/o epatiche.

Infezioni ed infestazioni
Molto raro: foruncolosi.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Molto raro: agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia, leucocitosi.
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.

Disturbi del sistema immunitario
Non comune: reazioni di ipersensibilità.
Molto raro: reazione anafilattica, linfadenopatia angioimmunoblastica, sindrome da ipersensibilità o DRESS.
Sono state segnalate raramente reazioni gravi di ipersensibilità compresa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo).
Un disturbo da ipersensibilità ritardata multi-organo (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, rash, vasculite, linfoadenopatia, 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, 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.
Sono stati riportati casi molto rari di shock anafilattico.
E' stata descritta molto raramente, a seguito di biopsia per linfadenopatia generalizzata, linfadenopatia angioimmunoblastica che sembra essere reversibile dopo la sospensione di allopurinolo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto raro: diabete mellito, iperlipidemia.

Disturbi psichiatrici
Molto raro: depressione.

Patologie del sistema nervoso
Molto raro: coma, paralisi, atassia, neuropatia, parestesia, sonnolenza, cefalea, disgeusia.
Non nota: meningite asettica.

Patologie dell'occhio
Molto raro: cataratta, disturbi della vista, alterazioni maculari.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Molto raro: vertigini.

Patologie cardiache
Molto raro: angina, bradicardia.

Disturbi vascolari
Molto raro: ipertensione.

Patologie gastrointestinali
Non comune: vomito, nausea, diarrea.
Molto raro: ematemesi ricorrente, steatorrea, stomatite, alterazioni dell'alvo, emorragia gastrointestinale.

Sono stati riportati casi di nausea e vomito nei primi studi clinici. Dati più recenti suggeriscono che tali reazioni non costituiscono un problema significativo e possono essere evitate assumendo l'allopurinolo dopo i pasti.

Patologie epatobiliari
Non comune: aumento asintomatico dei valori di funzionalità epatica.
Raro: epatite (compresa necrosi epatica ed epatite granulomatosa).
La disfunzione epatica è stata riportata senza prove evidenti di ipersensibilità più generalizzata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: eruzioni cutanee.
Raro: Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), eruzione fissa da farmaco
Molto raro: angioedema, alopecia, scolorimento dei capelli.
Le reazioni cutanee sono le più comuni e possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento.
Possono essere pruriginose, maculopapulari, talvolta con formazione di scaglie, a volte purpuriche e raramente esfoliative. Qualora si verificassero tali reazioni, sospendere IMMEDIATAMENTE la somministrazione di allopurinolo. Una volta guarite le reazioni lievi, se si desidera, è possibile reintrodurre l'allopurinolo a basso dosaggio (per es. 50 mg/die) aumentandolo gradualmente. Se l'eruzione cutanea si ripresenta, l'allopurinolo deve essere sospeso DEFINITIVAMENTE in quanto si potrebbero verificare reazioni di ipersensibilità più gravi (vedere paragrafo Disturbi del sistema immunitario).
Il rischio di gravi reazioni cutanee come la SJS e la TEN non è costante nel tempo ma appare essere limitato alle prime 8 settimane di trattamento ed è maggiore nei pazienti che assumevano 200 mg o più di allopurinolo. In questo periodo il rischio stimato in eccesso di queste gravi reazioni cutanee è di 1,5 casi/settimana per milione di pazienti esposti al farmaco.
Sono stati segnalati casi di angioedema con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità più generalizzata.

Patologie renali e urinarie
Molto raro: ematuria, uremia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Molto raro: infertilità maschile, disfunzione erettile, ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto raro: edema, malessere generale, astenia, febbre.
Sono stati riportati casi di febbre con e senza segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità più generalizzata all'allopurinolo (vedere Disturbi del sistema immunitario).

Sono stati inoltre segnalati: diarrea, gastrite, dispepsia, dolori addominali intermittenti, epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia, neuriti, insufficienza renale, miopatie, epistassi, ecchimosi, angioite necrotizzante, pericardite, disturbi vascolari periferici, tromboflebiti, vasodilatazione, ipercalcemia, iperlipemia, pancreatite emorragica, aumento di volume delle ghiandole salivari, edema della lingua, anoressia, broncospasmo, asma, faringite, rinite, irite, congiuntivite, ambliopia, paralisi, neurite ottica, confusione, capogiro, paralisi agli arti inferiori, diminuzione della libido, tinnito, insonnia, enuresi notturna, nefrite.
Durante la fase iniziale di terapia con allopurinolo, come con gli uricosurici, possono verificarsi attacchi acuti di gotta articolare. Pertanto è consigliabile un trattamento preventivo, per almeno un mese, con un antiinfiammatorio o colchicina (vedere paragrafo. 4.2 e paragrafo. 4.4).
Quando la formazione di urati è aumentata, (p.e. neoplasie e relativa terapia, sindrome di Lesch-Nyhan) si può avere precipitazione di xantina nel tratto urinario (vedere paragrafo. 4.4).
In pazienti che hanno sviluppato gotta clinica in seguito a glomerulonefrite cronica o pielonefrite cronica è stata osservata albuminuria. L'apporto di liquidi dovrebbe essere tale da assicurare un adeguato volume urinario.
Sono stati osservati cristalli di xantina nel tessuto muscolare di pazienti in terapia con allopurinolo: ciò non sembra tuttavia avere significato clinico.

Esami diagnostici
Comune: aumento dell'ormone tireotropo*.
*Il verificarsi dell'aumento dell'ormone tireotropo (TSH) nei relativi studi 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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni
Sono stati segnalati casi di ingestione fino a 22,5 g di allopurinolo senza effetti avversi. Sono stati segnalati sintomi e segni compresi nausea, vomito, diarrea e vertigini in un paziente che aveva ingerito 20 g di allopurinolo. Si è avuta remissione a seguito di misure di supporto generali.

Trattamento
Un assorbimento massiccio di allopurinolo può portare a un'inibizione notevole dell'attività della xantina ossidasi che non dovrebbe avere effetti negativi a meno che non riguardino medicinali concomitanti, in particolare con la 6-mercaptopurina e/o azatioprina. Un'adeguata idratazione per mantenere una diuresi ottimale facilita l'escrezione dell'allopurinolo e dei suoi metaboliti. Se ritenuto necessario si può ricorrere all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antigottosi – preparati inibenti la produzione di acido urico.
Codice ATC: M04A A01
Meccanismo di azione
L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi. L'allopurinolo e il suo metabolita principale, l'ossipurinolo, riducono il livello di acido urico nel plasma e nelle urine inibendo la xantina ossidasi, l'enzima catalizzatore dell'ossidazione dell'ipoxantina in xantina e della xantina in acido urico.

Effetti farmacodinamici
Oltre all'inibizione del catabolismo delle purine in alcuni pazienti iperuricemici, ma non tutti, la biosintesi ex novo delle purine viene depressa tramite l'inibizione a feedback della ipoxantina guanina fosforibosil trasferasi. Altri metaboliti dell'allopurinolo comprendono l'allopurinolo-riboside e l'ossipurinolo-7 riboside.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

L'ossipurinolo è un inibitore meno potente della xantina ossidasi rispetto all'allopurinolo, tuttavia l'emivita plasmatica dell'ossipurinolo è di gran lunga maggiore. Le stime variano da 13 a 30 ore nell'uomo. Pertanto, con una singola dose orale giornaliera di allopurinolo, si ottiene una inibizione efficace della xantina-ossidasi per 24 ore. I pazienti con funzionalità renale normale accumuleranno l'ossipurinolo fino al raggiungimento dello stato stazionario plasmatico. Tali pazienti, che assumono 300 mg di allopurinolo al giorno presentano generalmente concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo pari a 5-10 mg/litro.
L'ossipurinolo viene eliminato immodificato nelle urine ma ha un'emivita di eliminazione lunga in quanto subisce il riassorbimento tubulare. I valori riportati per l'emivita di eliminazione variano da 13,6 a 29 ore. Le elevate discrepanze nei suddetti valori possono essere dovute alle differenze fra i disegni degli studi e/o alla clearance della creatinina nei pazienti.

Popolazioni speciali di pazienti

Farmacocinetica nei pazienti con insufficienza 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 plasmatici risultano più elevati. I pazienti con insufficienza 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 insufficienza renale è necessaria una riduzione della dose di allopurinolo.

Farmacocinetica nei pazienti anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenicità
Uno studio nei topi cui sono state somministrate dosi interperitoneali pari a 50 o 100 mg/kg, al 10° o 13° giorno di gestazione ha evidenziato anomalie del feto, tuttavia in uno studio simile sui ratti trattati con dosi pari a 120 mg/kg, al 12° giorno di gestazione non si sono osservate anomalie. Ampi studi condotti su dosi elevate di allopurinolo somministrate per via orale nel topo fino a 100 mg/kg/die, nel ratto fino a 200 mg/kg/die e nel coniglio fino a 150 mg/kg/die dall'8° fino al 16° giorno di gestazione non hanno evidenziato effetti teratogeni.
Uno studio in vitro con l'impiego di ghiandole salivari del feto del topo poste in coltura per la rilevazione di effetti embriotossici ha indicato che l'allopurinolo non dovrebbe causare embriotossicità senza causare anche tossicità materna.
In uno studio condotto con alte dosi di allopurinolo intraperitoneale nel topo, si sono osservate anormalità fetali, ma in ulteriori studi con allopurinolo per via orale, effettuati nel ratto e nel coniglio, non si è osservata alcuna anormalità.
Da esperimenti su animali è risultato che l'applicazione a lungo termine di dosi elevate di allopurinolo ha comportato la formazione di precipitati di xantina (urolitiasi) con conseguenti mutamenti morfologici negli organi urinari.
Non si dispone di ulteriori dati non clinici considerati pertinenti per la sicurezza clinica oltre quelli inclusi in altre sezioni del presente RCP.

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*, nè 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone
Sodio amido glicolato (tipo A)
Acido stearico (micronizzato)
Colorante giallo tramonto FCF (E110).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Questo medicinale è disponibile in blister PVC/PVDC/Al contenente 30 compresse divisibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

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

ALLOPURINOLO DOC Generici Adulti 300 mg compresse – 30 compresse divisibili – AIC 043337029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2015.
Data del rinnovo più recente: Luglio 2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2023.