

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zyloric 100 mg compresse  
Zyloric 300 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Zyloric 300 mg compresse**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* allopurinolo 300 mg

#### **Zyloric 100 mg compresse**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* allopurinolo 100 mg

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio.

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Zyloric è indicato 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, 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 ed in certi disordini enzimatici (in particolare la sindrome di Lesch-Nyhan).

Zyloric 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

##### Posologia

**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 Zyloric deve essere praticato, quando possibile, prima della terapia citotossica al fine di correggere eventuali iperuricemia e/o iperuricuria preesistenti.

La terapia con Zyloric 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. Dal momento che l'allopurinolo ed i suoi metaboliti vengono eliminati attraverso il rene, in caso di scarsa funzionalità di questo organo si può verificare un prolungamento dell'emivita plasmatica del farmaco.

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:

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

L'allopurinolo ed i suoi metaboliti sono eliminati attraverso la dialisi renale. Nei pazienti sottoposti ad emodialisi due o tre volte la settimana è consigliabile una dose di 300 - 400 mg di Zyloric immediatamente dopo ogni dialisi. Nessun'altra somministrazione andrà effettuata tra una seduta dialitica e l'altra.

**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.

#### *Popolazione pediatrica*

**Nei ragazzi e bambini al di sotto dei 15 anni** la dose è di 10 - 20 mg/kg di peso corporeo al giorno, ovvero 100 - 400 mg al giorno. L'indicazione nei bambini è tuttavia rara (leucemie e certi disordini enzimatici come la Sindrome di Lesch-Nyhan).

Zyloric va preso preferibilmente sempre alla stessa ora del giorno, dopo un pasto.

#### **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.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Zyloric deve essere sospeso immediatamente quando si verificano rash cutaneo od altri segni e sintomi di ipersensibilità. Zyloric 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 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 Zyloric 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 Zyloric, Zyloric 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-lymphoma, 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 Zyloric, 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 Zyloric 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 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 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.

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

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. 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 Zyloric può presentarsi un attacco acuto di gotta anche in soggetti normouricemici. È consigliabile pertanto 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 mobilitazione 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 Zyloric 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 Zyloric 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 Zyloric.

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 Zyloric. 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 Zyloric, 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 Zyloric.

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 Zyloric 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 Zyloric variabile tra 6 settimane e 6 anni.

Raramente singoli pazienti in terapia con il solo Zyloric 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 dosaggio ridotto. I pazienti in trattamento per ipertensione o insufficienza cardiaca, ad esempio con diuretici o ACE inibitori, possono avere una concomitante insufficienza renale e pertanto in tale gruppo di pazienti l'allopurinolo va usato 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 creatinemia o la clearance della creatinina ed eventualmente riadattato il dosaggio di Zyloric.

#### 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.

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

##### 6-mercaptopurina ed azatioprina

L'azatioprina viene metabolizzata a 6-mercaptopurina che viene inattivata dall'azione della xantino-ossidasi. In pazienti che ricevono 6-mercaptopurina o azatioprina la concomitante somministrazione di 300 - 600 mg di Zyloric al giorno rende necessaria una riduzione della dose di 6-mercaptopurina o

azatioprina a circa un terzo o un quarto di quella abituale. Ciò in quanto l'inibizione della xantino-ossidasi determina un prolungamento dell'attività di questi farmaci.

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)

In presenza di allopurinolo è aumentata l'emivita plasmatica della Adenina arabinoside. 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 Zyloric ma il significato clinico di ciò deve essere valutato caso per caso.

La concomitante somministrazione di agenti uricosurici e Zyloric 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 Zyloric.

Nonostante fino ad oggi non vi siano dimostrazioni cliniche della precipitazione renale di ossipurine in pazienti in terapia con Zyloric, da solo o associato a farmaci uricosurici, questa possibilità va tenuta presente, caso per caso.

#### Clorpropamide

Se Zyloric 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 xantino-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 Zyloric, 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.

#### Ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, mecloroetamina

In pazienti con malattie neoplastiche, eccetto la leucemia, è stato descritto, in presenza di Zyloric, un aumento della depressione midollare da ciclofosfamide ed altri citotossici, tuttavia in uno studio controllato su pazienti con linfoma in terapia combinata, Zyloric non ha aumentato la tossicità midollare di ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine e/o mecloroetamina (mustina cloridrato).

### 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 allupurinolo.

### Diuretici tiazidici

Le segnalazioni circa il fatto che l'uso concomitante di Zyloric e diuretici tiazidici può contribuire all'aumento della tossicità da allopurinolo in alcuni pazienti sono state rivedute 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 Zyloric, 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 Zyloric 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 xantina-ossidasi del fegato di ratto. L'eventuale rilievo sul piano clinico di queste osservazioni non è noto.

### Citostatici

Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es. ciclofosfamide, 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**

### Teratogenesi

Uno studio nei topi trattati con dosi intraperitoneali di 50 o 100 mg/kg al decimo o tredicesimo giorno di gestazione ha evidenziato anomalie fetali, tuttavia in uno studio simile sui ratti trattati con 120 mg/kg al dodicesimo giorno di gestazione non sono state osservate anomalie. Ampi studi con alte dosi orali di allopurinolo 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'ottavo al sedicesimo giorno di gestazione non hanno evidenziato teratogenicità. Uno studio *in vitro* effettuato adoperando ghiandole salivari fetali di topo in coltura per evidenziare eventuale embriotossicità ha indicato che l'allopurinolo non dovrebbe causare embriotossicità senza una concomitante tossicità materna.

### Gravidanza e fertilità

In uno studio condotto con alte dosi di allopurinolo intraperitoneale nel topo, si sono osservate anomalie fetali, ma in ulteriori studi con allopurinolo per via orale, effettuati nel ratto e nel coniglio, non si è osservata alcuna anomalia. Non è disponibile un'evidenza sufficiente circa la sicurezza di impiego di Zyloric 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 ed il suo metabolita oxipurinolo sono escreti nel latte materno.

Allopurinolo non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

#### **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**

L'incidenza degli effetti indesiderati può variare in base alla dose ricevuta ed anche alla eventuale somministrazione concomitante di altri agenti terapeutici.

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 monitoraggio post-marketing, sono da considerare rare o molto rare. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Comune	$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ e $< 10\%$ )
Non comune	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$ )
Raro	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ( $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$ )
Molto raro	$< 1/10.000$ ( $< 0,01\%$ )

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

#### Infezioni e infestazioni

Molto raro: foruncolosi

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: agranulocitosi, trombocitopenia, leucocitosi, pancitopenia ed anemia aplastica.

Sono state ricevute segnalazioni molto rare di trombocitopenia, agranulocitosi e 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 da ipersensibilità

Molto raro: Sindrome da ipersensibilità o DRESS, linfadenopatia angioimmunoblastica

Sono state segnalate raramente gravi reazioni di ipersensibilità, compreso la sindrome di Stevens-Johnson e 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, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epato-splenomegalia, test di funzionalità epatica alterati e sindrome da scomparsa dei dotti biliari intraepatici, si manifesta in varie combinazioni. Altri organi possono anche essere coinvolti (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). Se tali reazioni si verificano, in qualunque momento durante il trattamento, il trattamento con allupirinolo deve essere sospeso 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.

È stato riportato molto raramente shock anafilattico. È stata descritta molto raramente, a seguito di biopsia per linfadenopatia generalizzata, linfadenopatia angioimmunoblastica, che sembra essere reversibile dopo 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, parestesie, sonnolenza, cefalea, alterazioni del gusto.

#### Patologie dell'occhio

Molto raro: cataratta, disturbi visivi, alterazioni maculari.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: vertigini.

#### Patologie cardiache

Molto raro: angina, bradicardia.

#### Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione.

#### Patologie gastrointestinali

Non comune: vomito, nausea.

Molto raro: ematemesi ricorrente, steatorrea, stomatite, alterazioni dell'alvo, emorragia gastrointestinale.

Nei primi studi clinici, sono stati segnalati casi di nausea e vomito. Dati più recenti suggeriscono che tali reazioni non costituiscono un problema significativo e possono essere evitate assumendo allopurinolo dopo i pasti.

#### Patologie epatobiliari

Non comune: aumento asintomatico dei valori dei test di funzionalità epatica.

Raro: epatite (compresa necrosi epatica ed epatite granulomatosa).

È stata riportata disfunzione epatica senza manifesta evidenza di ipersensibilità più generalizzata.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash

Raro: Sindrome di Stevens-Johnston (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), angioedema, eruzione fissa da farmaco

Molto raro: alopecia, scolorimento dei capelli.

Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Possono essere pruriginose, maculopapulari, a volte squamose, a volte purpuriche e raramente esfoliative. L'allopurinolo deve essere sospeso IMMEDIATAMENTE quando si presentano tali reazioni. Dopo la guarigione da reazioni lievi, se si desidera, l'allopurinolo può essere re-introdotta a basso dosaggio (per esempio 50 mg/die) ed aumentato gradualmente. Se si ripresenta il rash l'allopurinolo deve essere DEFINITIVAMENTE sospeso in quanto possono presentarsi reazioni di ipersensibilità più gravi.

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.

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

#### 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.

È stato osservato che la febbre si verifica 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 Zyloric, 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 sez. 4.2 e sez. 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 sez. 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) 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](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 xantino-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

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

Codice ATC: M04AA01.

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

#### Meccanismo d'azione

L'allopurinolo inibisce la xantino-ossidasi.

L'allopurinolo ed il suo metabolita principale l'ossipurinolo riduce il livello plasmatico ed urinario dell'acido urico mediante inibizione della xantino-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 sintesi *de novo* delle purine mediante un meccanismo di retroinibizione della ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi.

### 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 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.

#### Metabolismo

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 xantino-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 xantino-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.

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Insufficienza 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.

##### *Anziani*

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

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

#### 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, amido di mais, povidone, magnesio stearato.

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni.

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

Conservare in luogo asciutto

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

**Zyloric 100 mg Compresse:** blister da 50 compresse divisibili.

**Zyloric 300 mg Compresse:** blister da 30 compresse divisibili.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

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

**Zyloric 100 mg** compresse divisibili A.I.C. n. 021259015

**Zyloric 300 mg** compresse divisibili A.I.C. n. 021259027

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

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1968

Data del rinnovo più recente: Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2018