



## *I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2013*

*Data di pubblicazione:  
Dicembre 2013*

### **Allopurinolo e rabdomiolisi**

#### **Introduzione**

L'allopurinolo è un farmaco usato nella gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi. E' indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

L'allopurinolo è rapidamente assorbito nel primo tratto intestinale. Nell'uomo ha un'emivita plasmatica di circa 1 ora ed è rapidamente trasformato nel suo principale metabolita, l'ossipurinolo, anch'esso attivo. L'emivita plasmatica dell'ossipurinolo varia da 15 a 30 ore. Sia l'allopurinolo che l'ossipurinolo sono escreti principalmente per via renale. Negli adulti la dose giornaliera media è di 300 mg una volta al giorno, fino ad un massimo di 800 mg suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere.<sup>1</sup>

Nel 2004, dall'analisi della banca dati del GIF, era emersa una possibile associazione tra il trattamento con allopurinolo e la comparsa di rabdomiolisi. La rabdomiolisi è una condizione molto rara in cui un grave danno muscolare causa il rilascio nel sangue di un pigmento tossico, la mioglobina, che accumulandosi, può essere causa di insufficienza renale.<sup>2</sup>

#### **I dati della segnalazione**

Nel I° semestre 2013 sono stati inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 2 casi di rabdomiolisi associati all'uso di allopurinolo, che si aggiungono ai 2 casi già descritti nel 2004 ed a un caso inserito nel 2012 (Tabella 1). L'età media dei pazienti nei 5 casi totali era 71 anni e la durata minima della terapia con allopurinolo registrata ammontava a 17 giorni mentre la massima a 7 mesi. L'assunzione concomitante di ipocolesterolemizzanti (simvastatina) è riportata in 2 casi. In un terzo caso è riportato l'utilizzo concomitante di colchicina, farmaco associato a rabdomiolisi durante l'attività di analisi dei segnali del I semestre 2011 (segnale pubblicato sul portale istituzionale dell'AIFA).

anno	Sesso/età (anni)	Farmaco/i sospetto/i	Durata terapia	Farmaci concomitanti	Reazioni avverse	fonte
1999	F/76	Allopurinolo, colchicina	17 giorni 14 giorni	Doxazosina, digossina, catapresan, furosemide, omeprazolo, isosorbide	Diarrea,epatite, pancitopenia, rabdomiolisi, vomito, appetito ridotto	Medico ospedaliero
2004	M/68	Allopurinolo, simvastatina, ciclosporina	47 giorni 15 giorni		Insufficienza renale acuta da rabdomiolisi	Medico ospedaliero
2012	M/55	Allopurinolo, clozapina, clordemetildia-zepam, clotiapina, amitriptilina	Tutti per 19 mesi		rabdomiolisi	Farmacista
2013	M/76	Allopurinolo	3 mesi		rabdomiolisi	Medico ospedaliero
2013	M/81	Allopurinolo simvastatina	3mesi 4 mesi	Telmisartan, ASA, furosemide	Acidosi metabolica, insufficienza renale acuta, rabdomiolisi	Medico ospedaliero

**Tabella 1. Dettaglio casi di rabdomiolisi da allopurinolo presenti in RNF**

Attualmente in banca dati AIFA sono inoltre presenti: 1 caso di mialgia, 1 caso di miopatia e 2 casi di spasmi muscolari in cui l'allopurinolo è riportato come unico farmaco sospetto.

### **Altre fonti di informazioni**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'allopurinolo nella sezione eventi indesiderati riguardanti patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo riferisce miopatia come evento raro. Inoltre, afferma che sono stati osservati cristalli di xantina nel tessuto muscolare di pazienti in terapia con allopurinolo, ma che ciò non sembra avere significato dal punto di vista clinico.<sup>3</sup> Dati di letteratura in merito a questa associazione sono molto carenti. Terawaki et al nel 2002 hanno pubblicato un case report di rabdomiolisi in una paziente di 73 anni affetta da insufficienza renale cronica che era in trattamento con allopurinolo da soli 6 giorni.<sup>4</sup>

In banca dati OMS sono presenti 74 report di rabdomiolisi, 18 di miopatia e 2 di necrosi muscolare associate ad allopurinolo.

Utilizzando i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ: raggruppamenti di termini MedDRA generalmente al livello di Termine preferito (PT) che si riferiscono ad una definita condizione medica o area di interesse) per rabdomiolisi, nella banca dati Eudravigilance (EV modulo post marketing) sono presenti 191 report.

### **Perché accade**

Il meccanismo con cui l'allopurinolo può indurre rabdomiolisi non è noto. E' possibile ipotizzare che nella patogenesi di questa reazione sia coinvolta la formazione di depositi

di xantina a livello muscolare determinate dall'inibizione dell'enzima xantina ossidasi da parte dell'allopurinolo.

### **Commento**

La rabdomiolisi non è riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'allopurinolo ed i dati presenti in letteratura, relativi alla comparsa di questo evento in seguito all'assunzione del farmaco, sono molto limitati. Le 5 segnalazioni italiane associate alle numerose segnalazioni presenti nelle banche dati EV e OMS sembrano supportare l'ipotesi di una possibile associazione tra il farmaco e la rabdomiolisi.

### **Come comportarsi**

Una maggiore informazione rivolta ai medici e agli operatori sanitari sul possibile aumento del rischio di insorgenza di danni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico in seguito ad assunzione di allopurinolo risulta importante. I pazienti che intraprendono una terapia con allopurinolo dovrebbero beneficiare di un attento e costante monitoraggio dei livelli di CPK (creatinfosfochinasi) ed indicatori di danno muscolare. L'aumento dei livelli sierici di CPK (valori almeno 5 volte superiori ai valori normali, quindi attorno a 1000 UI/L), di mioglobina e riscontro di mioglobinuria, sono sufficienti a diagnosticare la patologia.<sup>5</sup> Pazienti con condizioni concomitanti (es. insufficienza renale) dovrebbero essere seguiti con maggiore attenzione.

La rabdomiolisi non è riportata negli stampati dei medicinali contenenti allopurinolo e il segnale che emerge dai dati della RNF e di letteratura appare debole. La possibile associazione tra rabdomiolisi e allopurinolo è comunque supportata dai casi riportati nella banca dati dell'OMS e di Eudravigilance.

Sicuramente un maggior numero di segnalazioni e quindi di informazioni potrebbero aiutare a fare chiarezza su questo segnale.

### **Per saperne di più**

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Zyloric
2. Segnale AIFA 2004. Allopurinolo e rabdomiolisi.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Allopurinolo Molteni
4. Terawaki H, A case of allopurinol-induced muscular damage in a chronic renal failure patient Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2002 Jan;44(1):50-3.
5. Khan FY Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med. 2009 Oct;67(9):272-83.