

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100592
Разрешение №	67859
BG/MA/MP -	18-02-2025
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алодагра 100 mg таблетки
Alodagra 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Алодагра съдържа 100 mg алопуринол (allopurinol).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка от 100 mg съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 57 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение "4K1 4K1" от едната страна и с делителна черта от двете страни.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алодагра 100 mg таблетки е показана при възрастни, деца и юноши:

Възрастни

- Всички форми на хиперурикемия, които не се контролират с диета, включително вторична хиперурикемия от различен произход и клинични усложнения на хиперурикемични състояния, предимно клинично изявена подагра и уратна нефропатия, както и за разтваряне и профилактика на уратна калкулоза.
- Лечение на рецидив на смесени калциевооксалатни бъбречни камъни при придружаваща хиперурикемия в случаите, когато течностите, диетичния режим и други подобни мерки са неефикасни.

Деца и юноши

- Вторична хиперурикемия от различен произход
- Уратна нефропатия по време на лечение на левкемия
- Наследствен ензимен дефицит, синдром на Lesch-Nyhan (частичен или тотален дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За перорално приложение.



Възрастни

При леки състояния 2 – 10 mg/kg телесно тегло дневно или 100 – 200 mg дневно, 300 – 600 mg дневно при умерено тежки състояния, или 700 – 900 mg дневно при тежки състояния. С цел да се намали риска от нежелани реакции, лечението с алопуринол трябва да започне с ниска доза, например 100 mg дневно и същата да се повишава, само ако понижаването на серумните урати е в незадоволителна степен. При увредена бъбречна функция е необходима допълнителна предпазливост (вж. Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания).

Педиатрична популация (до 15-годишна възраст)

10 – 20 mg/kg телесно тегло дневно до максимална доза от 400 mg дневно, разделена в три приема.

Употребата при деца е показана в редки случаи, освен при злокачествени заболявания, особено левкемия и някои ензимни нарушения, например синдром на Lesch-Nyhan.

Старческа възраст

Няма специфични препоръки за дозиране; да се използва най-ниската дозировка, която води до задоволително понижаване на уратите. Направете справка с *Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания* (освен това вж. точка 4.4).

Препоръки за дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция

Алопуринол и неговите метаболити се екскретират през бъбреците; увреждането на бъбречната функция може да доведе до ретенция на лекарството и/или неговите метаболити. В резултат на това плазмените полуживоти може да са удължени. Като ориентир за адаптиране на дозата при налично бъбречно заболяване, може да се използва следната таблица:

Креатининов клирънс

>20 ml/min
10-20 ml/min
<10 ml/min

Дозировка

нормална доза
100 – 200 mg дневно
100 mg дневно или на по-големи интервали от време

При наличие на увредена бъбречна функция, започване на лечение с максимална доза от 100 mg дневно трябва да бъде внимателно обмислено, а повишаване на дозата следва да се извърши, само ако степента на отговор в серума и/или урината е незадоволителна. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, препоръчително е лечението да бъде започнато с доза по-ниска от 100 mg дневно или да се използва еднократна доза от 100 mg на интервали по-дълги от един ден.

Ако мониториране на плазмените концентрации на оксипуринол е възможно, дозата трябва да бъде регулирана, така че плазменото ниво на оксипуринол да се поддържа под 100 micromol/l (15,2 microgram/ml).

Препоръки за дозиране при пациенти на хемодиализа

Алопуринол и неговите метаболити се отстраняват по време на хемодиализа. Ако се налага диализа два до три пъти седмично, трябва да се обмисли алтернативна дозова схема от 300-400 mg алопуринол, прилаган веднага след всяка диализа, без междинни дози.

Препоръки за дозиране при пациенти с увредена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция трябва да се използват по-ниски дози. В началните етапи от лечението се препоръчва редовно проследяване на показателите на чернодробната функция.

Лечение на състояния с висок кръговрат на пикочна киселина, напр. неоплазия, синдром на Lesch-Nyhan

Препоръчително е да се коригира съществуваща хиперурикемия и/или хиперурикозурия с алопуринол преди започване на цитостатична терапия. От значение е да се осигури адекватна хидратация с цел поддържане на оптимална диуреза и да се опита алкализация на урината с



оглед повишаване разтворимостта на уратите в урината/пикочната киселина. Дозата на алопуринол трябва да бъде в по-ниския дозов интервал.

Ако бъбречната функция е компрометирана от наличие на уратна нефропатия или друга патология, да се спазват указанията дадени в *Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания*.

Тези правила може да намалят риска от отлагане на ксантин или оксипуринол, което усложнява клиничното състояние (вж. точки 4.5 и 4.8).

Препоръка за мониториране: Дозировката трябва да се адаптира чрез мониториране на серумните концентрации на пикочната киселина и нивото на уратите/пикочната киселина в урината на подходящи интервали.

Начин на приложение:

Алопуринол може да се приема през устата веднъж дневно. За по-добра стомашно-чревна поносимост трябва да се приема след хранене. Ако дневната доза превишава 300 mg и са налице данни за стомашно-чревен дискомфорт, може да се приема на няколко отделни дози през деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстващата употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва, тъй като има съобщения за случаи с летален изход (вж. точка 4.5).

Остър пристъп на подагра: Лечение с алопуринол не трябва да се започва до пълното изчезване на симптомите на подагрозния пристъп, тъй като това може да провокира появата на нов пристъп.

В началните етапи от лечението с алопуринол както и при останалите урикозурични продукти, може да се провокира появата на пристъп от подагрозен артрит. Затова се препоръчва профилактичното приложение на подходящи противовъзпалителни продукти или колхицин в продължение най-малко на един месец. За подробности относно дозировката, предупрежденията и предпазните мерки, направете справка с литературата.

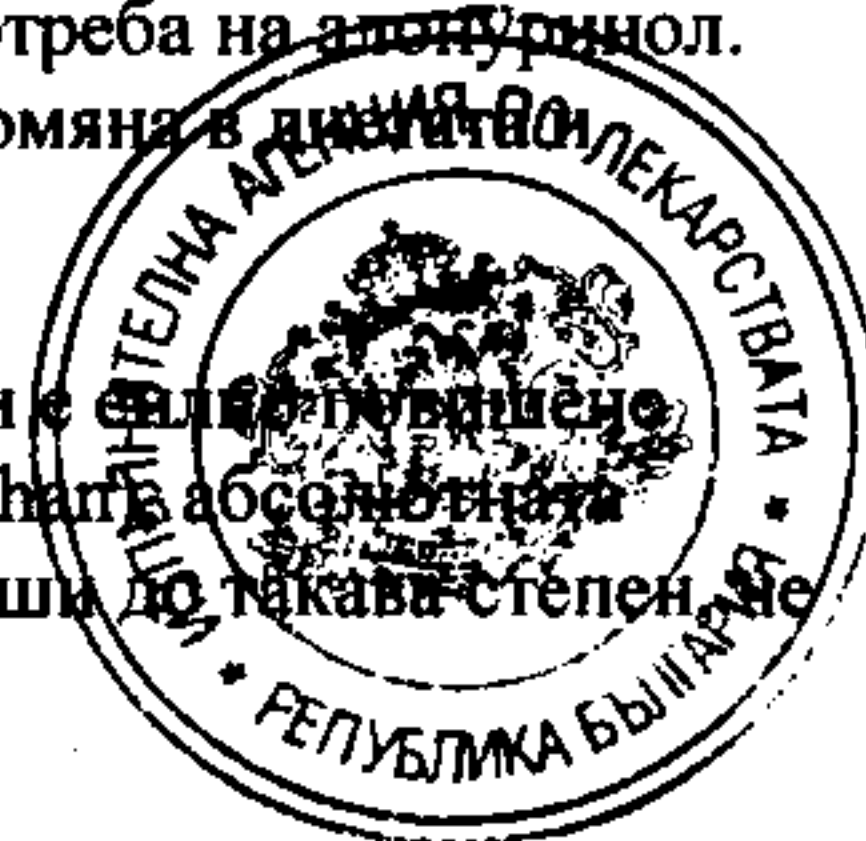
При поява на пристъп при пациенти на лечение с алопуринол, терапията трябва да продължи в същата дозировка, а пристъпа да се лекува с подходящи противовъзпалителни продукти.

Алопуринол не трябва да се предписва на пациенти, лекувани с азатиоприн или 6-меркаптопурин, освен ако дозата на тези лекарства не е намалена до една четвърт от първоначално предписаната доза (вж. точка 4.5).

Чернодробно или бъбречно увреждане: При пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция трябва да се използват по-ниски дози (вж. точка 4.2). Пациентите, които получават лечение за хипертония или сърдечна недостатъчност, напр. с диуретици или ACE инхибитори, може да получат някакво съпътстващо увреждане на бъбречната функция, поради което алопуринол трябва да се използва предпазливо в тази група.

Безсимптомната хиперурикемия сама по себе си не е показание за употреба на алопуринол. Това състояние може да бъде коригирано с употребата на течности, промяна в диетата или лечение на основното заболяване.

Отлагане на ксантин: При състояния, при които образуването на урати е силно повишено (напр. малигнени заболявания и тяхното лечение, синдром на Lesch-Nyhan), абсолютната концентрация на ксантин в урината би могла в редки случаи да се повиши до такава степен, че



да създаде условия за отлагането му в пикочните пътища. Този риск може да бъде намален чрез адекватна хидратация, за да се постигне оптимално разреждане на урината.

Влияние върху уратните бъбречни камъни: Адекватната терапия с алопуринол ще доведе до разтваряне на големи уратни камъни в бъбречните легенчета, с малка вероятност за засядане в уретерите.

По време на лечението на подагрозна нефропатия и уратна калкулоза, 24-часовата диуреза трябва да бъде не по-малко от 2 литра, а рН на урината да се поддържа в диапазона от 6,4 – 6,8.

Синдром на свръхчувствителност, синдром на Стивън-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN): Реакциите на свръхчувствителност към алопуринол може да се проявят по много различни начини, включващи макулопапулозен екзантем, синдром на свръхчувствителност (известен още като DRESS) и синдром на Стивън-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN). Тези реакции са клинични диагнози и основание за вземане на решения са техните клинични прояви. При поява на такива реакции по което и да е време от лечението, е необходимо незабавно спиране употребата на алопуринол. Лечението не трябва да се продължава при пациенти със синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. За преодоляване на кожните реакции на свръхчувствителност може да е от полза прилагане на кортикостероиди (вж. точка 4.8 - нарушения на имунната система и нарушения на кожата и подкожната тъкан).

Хронично бъбречно увреждане

Хроничното бъбречно увреждане и съпътстващата употреба на диуретици, особено тиазидни диуретици, могат да повишат риска от развитие на реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Стивън-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN), свързани с алопуринол. Изисква се допълнително наблюдение за признаци на синдром на свръхчувствителност или синдром на Стивън-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и пациентът трябва да бъде информиран за нуждата от спиране незабавно на лечението и за постоянно при първата поява на симптоми (вж. Точка 4.8).

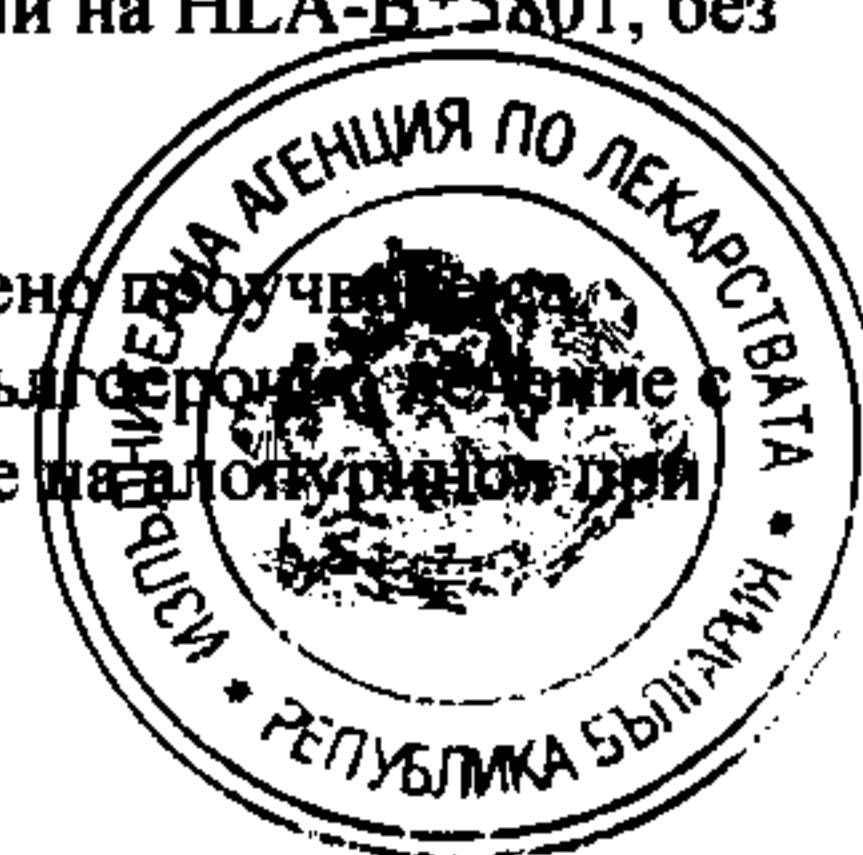
HLA-B*5801 алел: Установено е че алелът HLA-B*5801 се свързва с риск от развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Честотата на HLA-B*5801 алела варира в широки граници между отделните етнически групи: до 20% в популацията от китайски произход, 8-15% при тайландци, около 12% в корейската популация и 1-2% сред хората с японски или европейски произход.

Трябва да се обмисли скрининг за HLA-B*5801 преди започване на лечение с алопуринол при пациентски подгрупи, за които е известен висок процент на този алел. Наличието на хронично бъбречно заболяване може да увеличи допълнително риска при тези пациенти. В случай, че няма генотипиране за HLA-B*5801 при пациенти китайци от етническа група хан или такива с тайландски или корейски произход, преди започване на лечението ползите трябва да се преценят внимателно и да се счита, че те надвишават възможния висок риск. Използването на генотипиране при други пациентски популации не е установено.

Ако е известно че пациентът е носител на HLA-B*5801 (особено при пациенти китайци от етническа група хан, с тайландски или корейски произход), не трябва да се започва лечение с алопуринол, освен ако няма други терапевтични опции и се прецени, че ползите надвишават риска. Необходимо е допълнително наблюдение за признаци на синдром на свръхчувствителност или SJS/TEN, а пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от незабавно спиране на лечението при поява на първите симптоми (вж. точка 4.8).

SJS/TEN може все пак да се прояви при пациенти, които не са носители на HLA-B*5801, без значение от техния етнически произход.

Нарушения на щитовидната жлеза: В дългосрочно, открито, разширено проучване са наблюдавани повишени нива на TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) при пациенти на дългосрочно лечение с алопуринол (5,8%). Необходимо е повишено внимание при използване на алопуринол при пациенти с променена функция на щитовидната жлеза.



Помощни вещества:

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

6-меркаптопурин и азатиоприн: Азатиопринът се метаболизира до 6-меркаптопурин, който се инактивира под действието на ксантиноксидазата. Когато 6-меркаптопурин или азатиоприн се прилагат едновременно с алопуринол, инхибитор на ксантиноксидазата, инхибирането на ксантиноксидазата удължава тяхната активност. Серумните концентрации на 6-меркаптопурин или азатиоприн могат да достигнат токсични нива с последваща животозастрашаваща панцитопения и миелосупресия, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с алопуринол. Поради това съпътстващата употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва. Ако се установи, че едновременното приложение с 6-меркаптопурин или азатиоприн е клинично необходимо, дозата трябва да се намали до една четвърт (25 %) от обичайната доза 6-меркаптопурин или азатиоприн и трябва да се осигури често хематологично наблюдение (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на потискане на костния мозък (необясними синини или кървене, болки в гърлото, повишена температура).

Видарабин (Аденин Арабинозид): Данните показват, че плазменият полуживот на видарабин се повишава в присъствието на алопуринол. Когато двата продукта се използват едновременно е необходимо допълнително наблюдение, за да се разпознаят повишените токсични ефекти.

Салицилати и продукти с урикозурично действие: Оксипуринол, основният метаболит на алопуринол също притежава терапевтична активност и се екскретира през бъбреците по сходен с уратите механизъм. Затова лекарствата с урикозурична активност като пробенецид или високите дози салицилати, могат да ускорят екскрецията на оксипуринол. Това може да намали терапевтичната активност на алопуринол, но значимостта на този факт следва да се оценява при всеки отделен случай.

Хлорпропамид: Ако алопуринол се прилага едновременно с хлорпропамид, при пациенти с увредена бъбречна функция е възможно повишаване на риска от удължена хипогликемизираща активност, тъй като алопуринол и хлорпропамид се конкурират за екскреция в бъбречните тубули. По време на лечението с алопуринол може да се наложи адаптиране на дозата на хлорпропамид.

Кумаринови антикоагуланти: Има получени редки съобщения за усилен ефект на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, когато са били прилагани заедно с алопуринол; поради това всички пациенти, които получават антикоагуланти трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Фенитоин: Алопуринол може да инхибира чернодробната оксидация на фенитоин, но клиничното значение на този факт не е било установено.

Теофилин: Има съобщения за инхибиране на метаболизма на теофилин. Механизмът на взаимодействие може да бъде обяснен с ангажирането на ксантин оксидазата в процеса на биотрансформация на теофилина при хората. Нивата на теофилин трябва да се мониторира при пациенти в началото на терапията с алопуринол или при повишаване на дозите.



Ампицилин/Амоксицилин: При пациенти на лечение с ампицилин или амоксицилин, които получават и алопуринол, е било докладвано за повишена честота на кожните обриви в сравнение с пациентите, които не са получавали двете лекарства. Причината за съобщаваната взаимовръзка не е била установена. Все пак се препоръчва при пациенти на лечение с алопуринол да се използват алтернативи на ампицилин или амоксицилин, когато това е възможно.

Цитостатици: При приложението на алопуринол и цитостатици (например циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвните дискразии се появяват по-често, отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно. Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.

Циклоспорин: Съобщенията показват, че плазмената концентрация на циклоспорин може да бъде повишена по време на съпътстваща терапия с алопуринол. Възможността за усилване на циклоспориновата токсичност трябва да се има предвид при едновременното приложение на двете лекарства.

Диданозин: При здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти, които са били на лечение с диданозин, плазмените стойности на C_{max} и AUC на диданозин са били приблизително два пъти по-високи при съпътстващо лечение с алопуринол (300 mg дневно), без това да е променило терминалния полуживот. Едновременно приложение на двете лекарства като цяло не се препоръчва. Ако съпътстваща терапия е належаща, се препоръчва намаляване на дозата на диданозин, като пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Диуретици: Съобщава се за взаимодействие между алопуринол и фуросемид, което води до повишени концентрации на серумни урати и плазмен оксипуринол. Съобщава се за повишен риск от свръхчувствителност, когато алопуринол се прилага с диуретици, в частност тиазиди, особено при бъбречно увреждане.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори): При едновременно приложение на алопуринол и АСЕ инхибитори, рискът от кожни реакции може да е повишен, особено при наличието на хронична бъбречна недостатъчност.

Алуминиев хидроксид: Ако се приема съпътстващо с алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двата лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за безопасност на алопуринол при бременни жени са недостатъчни. Изпитванията за репродуктивна токсичност при животни са дали противоречиви резултати (вж. точка 5.3).

Алопуринол трябва да се използва по време на бременност, само ако няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването представлява риск за майката или детето.

Кърмене

Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират в кърмата. В млякото на жени приемащи алопуринол в доза от 300 mg дневно, са били открити алопуринол в концентрация 1,4 mg/l и оксипуринол 53,7 mg/l. Независимо от това, няма данни относно ефектите на алопуринол или неговите метаболити върху кърмачетата.

Алопуринол не се препоръчва по време на кърмене. Решението дали да се продължи кърменето трябва да се вземе след внимателна преценка на съотношението полза/риск както за кърмачката, така и за детето.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при пациентите получавали алопуринол са били съобщени нежелани реакции като вертиго, сомнолентност и атаксия, пациентите трябва да бъдат особено внимателни преди шофиране, работа с машини или участие в опасни дейности, докато не са убедени, че алопуринол не повлиява неблагоприятно техните умения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За този продукт няма съвременна клинична документация, която да се използва в подкрепа на определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите ефекти могат да варират в честотата си в зависимост от получената доза, както и наличието на други лекарствени продукти.

Честотата на нежеланите реакции описани по-долу е в приблизителни стойности: за повечето реакции не са налични подходящи данни за оценка на честотата. Нежеланите лекарствени реакции идентифицирани от постмаркетингово наблюдение са считани за редки или много редки. За класифициране на честотата е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);

Много редки ($< 1/10\,000$),

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Честотата на нежеланите реакции се повишава при увредена бъбречна и/или чернодробна функция.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много редки	Фурункулоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Агранулоцитоза ¹ Тромбоцитопения ¹ Апластична анемия ¹ Левкопения Левкоцитоза Еозинофилия Аплазия на еритробластната популация
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност ²
	Много редки	Ангиоимунобластна лимфаденопатия ³ Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Захарен диабет Хиперлипидемия
Психични нарушения	Много редки	Депресия



Нарушения на нервната система	Много редки	Кома Парализа Атаксия Периферна невропатия Парестезия Сомнолентност Главоболие Променен вкус
	С неизвестна честота	Асептичен менингит
Нарушения на окото	Много редки	Катаракта Зрителни нарушения Макуларни промени
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Вертиго
Сърдечни нарушения	Много редки	Ангина Брадикардия
Съдови нарушения	Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Епигастрална болка Повръщане ⁴ Гадене ⁴ Диария
	Много редки	Рецидивираща хематемеза Стеаторея Стоматит Променен ритъм на дефекация
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Безсимптомно повишаване на чернодробните функционални изследвания ⁵
	Редки	Хепатит (включително чернодробна некроза и грануломатозен хепатит) ⁵
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Чести	Обрив
	Редки	Синдром на Стивън-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) ⁶
	Много редки	Ангиедем ⁷ Фиксиран лекарствен еритем Алопеция Обезцветяване на косата
	С неизвестна честота	Лихеноидна лекарствена реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Мускулна болка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Уролитиаза
	Много редки	Хематурия Уремия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Мъжки инфертилитет Ерекtilна дисфункция Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	Оток Обща отпадналост Астения Повишена температура



Изследвания	Чести	Повишени нива на тиреостимулиращия хормон в кръвта ⁹
-------------	-------	---

¹ Съобщавани са много редки случаи на тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, особено при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция, което засилва нуждата от специални грижи при тази група пациенти.

² Тежките реакции на свръхчувствителност, включително кожни реакции протичащи с екسفолация, повишена температура, лимфаденопатия, артралгия и/или еозинофилия, включващи синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се наблюдават рядко (вижте Нарушения на кожата и подкожните тъкани). Съпътстващ васкулит и тъканен отговор може да се прояви по различни начини включително хепатит, увредена бъбречна функция, остър холангит, ксантинови камъни, и в много редки случаи гърчове. Много рядко е било съобщавано за остър анафилактичен шок. Ако се появят такива реакции, те могат да се проявят по всяко време в хода на лечението, алопуринол трябва да бъде спрян *незабавно и за постоянно*.

Кортикостероидите може да са от полза за преодоляването на кожните реакции на свръхчувствителност.

Наблюдавано е късно заболяване с мултиорганна свръхчувствителност (известно като синдром на свръхчувствителност или DRESS) с повишена температура, обриви, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, повишени стойности на функционалните тестове на черния дроб и синдром на изчезващите жлъчните пътища (деструкция и изчезване на интрахепаталните жлъчни пътища) проявяващо се в различни комбинации. Други органи също може да бъдат засегнати (напр. черен дроб, бели дробове, бъбреци, панкреас, миокард и дебело черво). При поява на такива реакции, което може да е по всяко време в хода на лечението е необходимо *незабавно и постоянно* спиране употребата на алопуринол.

При развитие на генерализирана реакция на свръхчувствителност, обикновено се проявяват бъбречно и/или чернодробно нарушение, особено при фатален изход.

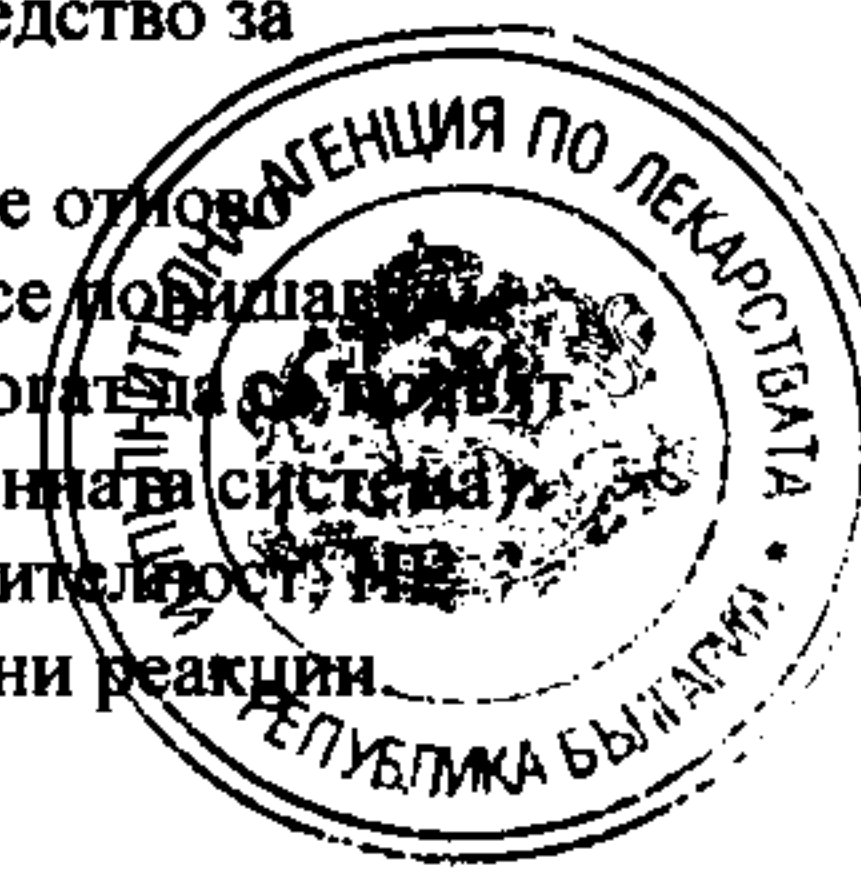
³ Много рядко след биопсия на генерализирана лимфаденопатия е описвана ангиоимунобластна лимфаденопатия. Тя изглежда е обратима при спиране на алопуринол.

⁴ В ранни клинични изпитвания е било съобщавано за гадене и повръщане. За по-добра поносимост от страна на стомашно-чревния тракт е препоръчително алопуринол да се приема след хранене.

⁵ Чернодробна недостатъчност е била докладвана без изявени доказателства за по-генерализирана свръхчувствителност.

⁶ Кожните реакции са най-чести и биха могли да се проявят по всяко време на лечението. Те могат да бъдат макулопапулозен пруритус, понякога люспест, понякога сърбящ и рядко екسفолитивен, като синдром на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза (SJS/TEN). Алопуринол трябва да се спре *незабавно* при поява на такава реакция. Най-висок риск за SJS и TEN, или други тежки реакции на свръхчувствителност има през първите седмици на лечението. Най-добри резултати в овладяването на такива реакции се получават при ранна диагноза и незабавно спиране на подозираното лекарство. Доказана е връзка между HLA-B*5801 алела и риска от развитие на синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN, свързани с алопуринол. Не е установена ползата от генотипирането като скринингово средство за вземане на решения относно лечението с алопуринол.

След възстановяване от леките реакции е допустимо, ако се налага да се започне отново лечение с алопуринол в ниски дози (напр. 50 mg/дневно), които постепенно да се повишават. Ако обривът рецидивира, алопуринол трябва да бъде *трайно* спрян, тъй като могат да се появят по-тежки прояви на реакция на свръхчувствителност (вижте Нарушения на имунната система). Ако не могат да се изключат SJS/TEN или други тежки реакции на свръхчувствителност, не възобновявайте лечението с алопуринол, поради възможни тежки и дори фатални реакции.



Клиничната диагноза на синдром на SJS/TEN се основава на базата на взетото решение. Ако се появят такива реакции по всяко време на лечението, алопуринол трябва да бъде спрял *незабавно и за постоянно*.

⁷ Съобщава се за поява на ангиоедем със или без признаци и симптоми на по-генерализирани реакции на свръхчувствителност.

⁸ Съобщава се за поява на повишената температура с или без признаци и симптоми на по-генерализирана реакция на свръхчувствителност към алопуринол (вж. Нарушения на имунната система).

⁹ Наличието на повишени нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) в съответните проучвания не съобщава никакво въздействие върху нивата на свободния T4, нито нивата на TSH са показателни за субклиничен хипотиреоидизъм.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Било е съобщено за поглъщане до 22,5 g алопуринол без прояви на нежелани ефекти. Симптомите и признаците включват гадене, повръщане, диария и световъртеж и са докладвани при пациент, който е погълнал 20 g алопуринол. Същият се е възстановил след прилагане на общи поддържащи мерки.

Масивната абсорбция на алопуринол може да доведе до значително инхибиране на ксантин оксидазната активност, което не се очаква да има непредвидени ефекти, освен ако не е повлияно от съпътстваща терапия, особено с 6-меркаптопурин и/или азатиоприн.

За да се подобри екскрецията на алопуринол и неговите метаболити е необходима адекватна хидратация за поддържане на оптимална диуреза. Ако се прецени за необходимо, може да се използва и хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Препарати инхибиращи производството на пикочна киселина, АТС код: M04A A01

Механизъм на действие

Алопуринол е ксантин оксидазен инхибитор. Алопуринол и неговия главен метаболит оксипуринол, понижават нивото на пикочна киселина в плазмата и урината като инхибират ксантин оксидазата, ензимът който катализира оксидацията на хипоксантин до ксантин и на ксантин до пикочна киселина. Допълнително към инхибирането на пуриновия катаболизъм при някои, но не при всички пациенти с хиперурикемия, се потиска пуриновата синтеза *de novo* посредством инхибиране на обратната връзка на хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазата.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Алопуринол е активен при перорално приложение и се абсорбира бързо от горните отдели на стомашно-чревния тракт. Изпитвания са установили, че алопуринол се намира в кръвта 30-60 минути след приложение. Изчислената бионаличност варира от 67% до 90%. Пиковите плазмени нива на алопуринол обикновено се наблюдават приблизително 1,5 часа след перорално приложение на алопуринол, но спадат бързо и той се открива в незначителни количества след 6-тия час. Пиковите нива на оксипуринол обикновено се наблюдават 3-5 часа след перорално приложение на алопуринол и са доста по-трайни.

Разпределение

Алопуринол се свързва в незначителна степен с плазмените протеини и поради това вариациите в свързването с протеин не се считат за значими след очистване. Явният обем на разпределение на алопуринол е приблизително 1,6 L/kg, което предполага относително голямо разпределение в тъканите. Тъканните концентрации на алопуринол не са били докладвани при хора, но е вероятно алопуринол и оксипуринол да се намират в най-високи концентрации в черния дроб и тънкочревната лигавица, където активността на ксантин оксидазата е висока.

Биотрансформация

Основният метаболит на алопуринол е оксипуринол. Други метаболити на алопуринол включват алопуринол рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

Елиминиране

Приблизително 20% от приетия алопуринол се екскретира в изпражненията в рамките на 48-72 часа. Елиминирането на алопуринол се извършва главно чрез метаболитно превръщане в оксипуринол от ксантиноксидазата и алдехидоксидазата, като по-малко от 10% от непромененото лекарство се екскретира в урината. Алопуринол има плазмен полуживот от около 0,5 до 1,5 часа.

Оксипуринол е по-слаб инхибитор на ксантиноксидазата от алопуринол, но плазмения полуживот на оксипуринол е много по-дълъг. Изчислен е период от 13 до 30 часа при хора. Поради това ефективното инхибиране на ксантиноксидазата се поддържа за повече от 24-часов период с еднократна дневна доза алопуринол. Пациентите с нормална бъбречна функция ще кумулират постепенно оксипуринол до достигане на неговата стабилна плазмена концентрация. Такива пациенти, приемащи 300 mg алопуринол дневно, обикновено имат плазмени концентрации на оксипуринол от 5-10 mg/L.

Оксипуринол се елиминира непроменен с урината, но притежава дълъг елиминационен полуживот, тъй като подлежи на тубулна реабсорбция. Докладваните стойности на елиминационен полуживот варират в диапазона от 13,6 часа до 29 часа. Големите различия в тези стойности може да се дължат на вариации в дизайна на изпитванията и/или креатининовия клирънс на пациентите.

Фармакокинетика при пациенти с увредена бъбречна функция

Клирънсът на алопуринол и оксипуринол значително намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция и водят до по-високи плазмени нива при хронична терапия. Пациентите с увредена бъбречна функция, при които стойностите на креатининовия клирънс са били между 10 и 20 ml/min, са показали плазмени концентрации на оксипуринол от приблизително 30 mg/L след продължително приложение на 300 mg алопуринол дневно. Това е приблизително двойно от концентрацията, която би била достигната с дози от 600 mg при хора с нормална бъбречна функция. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозите на алопуринол.



Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Не съществува вероятност кинетиката на лекарството да се промени от друго, освен от влошаване на бъбречната функция (вижте Фармакокинетика при пациенти с увредена бъбречна функция).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и карциногенност

Цитогенетични проучвания показват, че алопуринол не индуцира хромозомни аберации в човешки кръвни клетки *in vitro* в концентрации до 100 µg/ml и *in vivo* в дози до 600 mg/ден за среден период от 40 месеца.

Алопуринол не е източник на нитрозо-съединения *in vitro* и не засяга лимфоцитната трансформация *in vitro*.

Данни от биохимични и други цитологични изследвания убедително показват, че алопуринол няма увреждащ ефект върху ДНК в никой от стадията на клетъчния цикъл и не е мутагенен.

Няма данни за карциногенност при мишки и плъхове, третирани с алопуринол за период до 2 години.

Тератогенност

В изпитване, при което мишки са получавали интраперитонеални дози от 50 или 100 mg/kg, на 10-тия или 13-тия ден от бременността са установени аномалии при фетусите, макар че подобно изпитване при плъхове в дози от 120 mg/kg на ден 12-ти от бременността не е констатирало аномалии. Широкообхватни изпитвания на високи перорални дози алопуринол при мишки до 100 mg/kg дневно, плъхове до 200 mg/kg дневно и зайци до 150 mg/kg дневно по време на 8-ми до 16-ти ден от бременността, не са показали тератогенни ефекти.

Едно *in vitro* изпитване използвало клетъчна култура от фетални миши слюнчени жлези за откриване на ембриотоксичност е показало, че не се очаква алопуринол да причини ембриотоксичност без да причини токсични прояви у майката.

В изпитвания при животни, дългосрочното приложение на високи дози алопуринол е довело до образуването на ксантинови преципитати (уролитиаза), които от своя страна са довели до морфологични промени в уриниферните органи.

Не са налични допълнителни неклинични данни, които да се приемат за релевантни по отношение на клиничната безопасност, извън онези включени в другите раздели на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Колоиден, безводен силициев диоксид
Царевично нишесте
Прахообразна целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев лаурилсулфат
Повидон К30
Магнезиев стеарат (Е470b)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Прозрачни PVC/PVdC/Алуминиеви блистери:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE):

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PVdC/Алуминиеви блистери.

Предлагат се следните опаковки: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 и 500 таблетки и болнична опаковка от 50 таблетки.

HDPE бутилки

Предлагат се следните опаковки: 30 таблетки в бутилка от 35 ml или 100 таблетки в бутилка от 35 ml.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него, трябва да се унищожат в съответствие с местните законови изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20100597

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2010 г.

Дата на подновяване: 22 март 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

