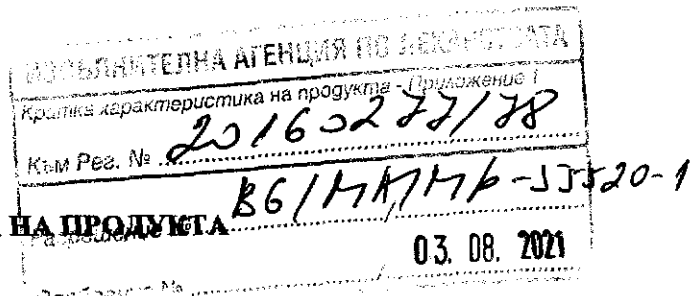


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лодирик 100 mg таблетки
Lodiric 100 mg tablets

Лодирик 300 mg таблетки
Lodiric 300 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лодирик 100 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 100 mg алопуринол (*allopurinol*).

Помощни вещества с известно действие
Всяка таблетка съдържа 35 mg лактоза (като монохидрат)

Лодирик 300 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 300 mg алопуринол (*allopurinol*).

Помощни вещества с известно действие
Всяка таблетка съдържа 106 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Лодирик 100 mg таблетки

Бяла до почти бяла, гладка, цилиндрична таблетка, с делителна черта, с вдлъбнати означения "T" и "56" от двете страни на делителната черта върху едната страна на таблетката и гладки от другата страна. Диаметър: приблизително 8 mm.

Лодирик 300 mg таблетки

Бяла до почти бяла, гладка, цилиндрична таблетка, с делителна черта, с вдлъбнати означения "T" и "57" от двете страни на делителната черта върху едната страна на таблетката и гладки от другата страна. Диаметър: приблизително 11 mm.

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

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, диетичният режим и други подобни мерки нямат ефект.

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 пълен дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза) и дефицит на аденин фосфорибозилтрансфераза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Лодирик трябва да се въвежда в ниска доза, напр. 100 mg/ден, за да се намали рискът от нежелани реакции, като дозата трябва да се повишава само при липса на добър отговор от страна на серумните урати. Повишено внимание е необходимо в случай на увредена бъбречна функция (вж. "Бъбречно увреждане").

Препоръчват се следните дозови схеми:

100 до 200 mg дневно при леки състояния;

300 до 600 mg дневно при умерено тежки състояния;

700 до 900 mg дневно при тежки състояния.

Ако е необходимо определяне на дозата на база телесно тегло (mg/kg), трябва да се прилага доза от 2 до 10 mg/kg телесно тегло/дневно.

Лодирик 100 mg таблетки

Педиатрична популация ≥ 15 kg телесно тегло

Лодирик 300 mg таблетки

Педиатрична популация ≥ 45 kg телесно тегло

Деца на възраст под 15 години: 10 до 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 в случай на злокачествени заболявания (най-вече левкемия) и определени ензимни нарушения, като синдром на *Lesch-Nyhan*.



Старческа възраст

При липсата на конкретни данни, трябва да се прилага най-ниската доза, при която се постига задоволително понижаване на нивото на урати. По-специално внимание следва да се обърне на препоръките в "Бъбречно увреждане" и точка 4.4.

Бъбречно увреждане

Тъй като алопуринол и неговите метаболити се екскретират през бъбреците, нарушената бъбречна функция може да доведе до задържане на лекарствения продукт и/или на неговите метаболити с последващо удължаване на плазмения им полуживот.

Следващата таблица може да послужи като справка за адаптиране на дозата при бъбречно увреждане:

Креатининов клирънс	Дневна доза
> 20 ml/min	Нормална доза
10 до 20 ml/min	100 до 200 mg дневно
< 10 ml/min	100 mg/дневно или на по-големи интервали от време

При наличие на тежка бъбречна недостатъчност, може да е препоръчителна употребата на дози под 100 mg дневно или на единични дози от 100 mg на интервали, по-големи от един ден.

Ако мониторирането на плазмените концентрации на оксипуринол е възможно, дозата трябва да бъде регулирана, така че плазменото ниво на оксипуринол да се поддържа под 100 микромола/литър (15,2 mg/литър).

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане 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 Лодирик преди започване на цитостатична терапия. От значение е да се осигури адекватна хидратация с цел поддържане на оптимална диуреза и да се опита алкализиране на урината с цел повишаване разтворимостта на уратите в урината/пикочната киселина. Дозата на Лодирик трябва да бъде в по-ниската препоръчителна дозова схема.

Ако бъбречната функция е компрометирана от наличие на уратна нефропатия или друга патология, трябва да се спазват указанията дадени в "Бъбречно увреждане".

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

Препоръка за мониториране



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

Начин на приложение

Лодирик може да се приема перорално веднъж дневно след хранене. Ако дневната доза надвиши 300 mg и при проява на признаци на стомашно-чревна непоносимост, може да е подходяща схема с разделяне на дозите.

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

Синдром на свръхчувствителност, синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)

Реакцията на свръхчувствителност към алопуринол може да се прояви по много различни начини, включително като макуло-папуларен екзантем, синдром на свръхчувствителност (известен също като DRESS) и SJS/TEN.

Тези реакции са клинични диагнози и техните клинични прояви са основание за вземане на решения. 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.

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 популации: до 20% в популацията от китайски произход, 8-15% в тайландската популация, 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 групи, 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 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 хан, с тайландски или корейски произход), не трябва да се започва лечение с алопуринол освен ако няма други разумни 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.

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

Хронична бъбречна недостатъчност



Хронична бъбречна недостатъчност и едновременно употреба на диуретици, особено тиазидни, се свързва с повишен риск от алопуринол-индуцирани синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и други тежки реакции на свръхчувствителност.

Чернодробно и бъбречно увреждане

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане трябва да се използват по-ниски дози (вж. точка 4.2). Пациентите, които получават лечение за хипертония или сърдечна недостатъчност, напр. 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 и лечение на основното заболяване.

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 Лодирик 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.

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 се натрупа в уринарния тракт. Този риск би могъл да се сведе до минимум чрез подходяща хидратация, с цел да се постигне оптимално разреждане на урината.

Влияние върху уратните бъбречни камъни

Адекватната терапия с Лодирик ще доведе до разтваряне на големи уратни камъни в бъбречните легенчета, с малка вероятност за засядане в уретерите.

Нарушения на щитовидната жлеза

В дългосрочно, отворено, 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.

Лодирик съдържа лактоза

Пациенти с редки наследствени заболявания, протичащи с непоносимост към галактоза, общ-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Цитостатици

При приложение 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.

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.

6-меркаптопурин и азатиоприн

Азатиоприн се метаболизира до 6-меркаптопурин, който се дезактивира от действието на ксантин оксидазата. Когато 6-меркаптопурин или азатиоприн се прилагат едновременно с алопуринол, трябва да се предпише само една четвърт от обичайната доза 6-меркаптопурин или азатиоприн, тъй като инхибирането на ксантин оксидазата ще удължи тяхното действие.

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 лекарствените продукти 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 хипогликемираща активност, тъй като алопуринол и хлорпропамид се конкурират за екскреция в бъбречните тубули.

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 мониторираны.

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 теофилин 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 бил докладван за повишена честота на кожните обриви в сравнение с пациентите, които не са



получавали двата лекарствени продукта. Причината за съобщаваната взаимовръзка не е била установена. Въпреки това, се препоръчва при пациенти, лекувани с алопуринол да се прилагат алтернативи на ампицилин или амоксицилин, когато е възможно.

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 двата лекарствени продукта.

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 терминалният полуживот. Едновременното приложение на двата лекарствени продукта като цяло не се препоръчва. Ако съпътстващата терапия е належаща, се препоръчва намаляване на дозата на диданозин, като пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Диуретици

Има съобщения за взаимодействие между алопуринол и фуросемид, което води до повишени нива на урати в серума и оксипуринол в плазмата. Докладвано е за увеличени риск от свръхчувствителност, когато алопуринол се прилага с диуретици, особено с тиазиди и особено при намалена бъбречна функция.

Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE – инхибитори)

Съобщава се за повишен риск от свръхчувствителност, когато алопуринол се прилага с ACE-инхибитори, особено при намалена бъбречна функция.

Каптоприл

При едновременно приложение на алопуринол и каптоприл, рискът от кожни реакции може да е повишен, особено при наличието на хронична бъбречна недостатъчност.

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 нероденото дете.

Кърмене

Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират в кърмата. Алопуринол по време на кърмене не се препоръчва.

В кърмата на жени, приемащи алопуринол 300 mg/дневно, е установено наличие на алопуринол в концентрация 1,4 mg/литра и 53,7 mg/литра оксипуринол. Въпреки това, няма данни относно ефектите на алопуринол или неговите метаболити върху кърмачетата.

Решението дали да се продължи кърменето трябва да се вземе след внимателна проценка на съотношението полза/риск, както по отношение на майката, 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 реакции, установени при 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.

Таблица 1 Нежелани реакции		
Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много редки	Фурункулоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Агранулоцитоза ¹ Апластична анемия ¹ Тромбоцитопения ¹
Нарушения на имунната система	Нечести	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 Дисгеузия
Нарушения на очите	Много редки	Катаракта Зрителни нарушения Макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Вертиго
Сърдечни нарушения	Много редки	Стенокардия Брадикардия
Съдови нарушения	Много редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане ⁴ Гадене ⁴
	Много редки	Хематемеза Стеаторея Стоматит Промени в изхождането
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Необичайни чернодробни функционални изследвания ⁵
	Редки	Хепатит (включително чернодробна некроза и грануломатозен хепатит) ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза ⁶
	Много редки	Ангиедем ⁷ Лекарствен обрив Алоpecia Промяна в цвета на косата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Хематурия Азотемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Стерилитет при мъжете Еректилна дисфункция Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	Оток Общо неразположение Астения Пирексия ⁸
Изследвания	Чести	Повишени нива на тиреостимулираща кръвта ⁹



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

² Реакции на свръхчувствителност от забавен тип с полиорганно засягане (известно като синдром на свръхчувствителност или DRESS) с треска, обрив, васкулит, лимфаденопатия, псевдо лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, отклонения от нормалните стойности в чернодробните функционални тестове и синдром на изчезващи жлъчни пътища (разрушаване и изчезване на интрахепаталните жлъчни канали), които се проявяват в различни комбинации. Могат да бъдат засегнати и други органи (напр. черният дроб, бъбреците, панкреасът, миокардът и дебелото черво). Ако възникне някоя от тези реакции по време на лечението, трябва НЕЗАБАВНО и ОКОНЧАТЕЛНО да се прекрати приемът на алопуринол.

Не трябва да се предприема повторно лечение при пациенти със синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Кортикостероидите може да са от полза за преодоляване на кожните реакции на свръхчувствителност. При възникване на генерализирани реакции на свръхчувствителност, обикновено има наличие на бъбречно и/или чернодробно увреждане, когато изходът е фатален.

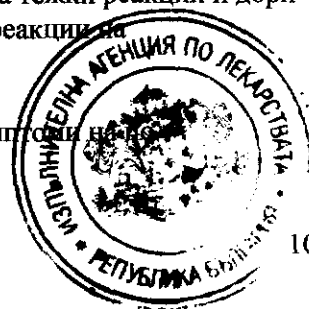
³ Много рядко, след биопсия на генерализирана лимфаденопатия, е описвана ангиоимунобластна лимфаденопатия. Тя изглежда обратима след спиране на лечението с алопуринол.

⁴ В ранни клинични изпитвания е съобщавано за гадене и повръщане. Според допълнителна информация, тези реакции не представляват значителен проблем и могат да се избегнат с прием на алопуринол след хранене.

⁵ Чернодробна недостатъчност е съобщавана 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 придружени със сърбеж, макулопапуларни, понякога с лющене или с пурпура, и рядко като ексофилиативни промени, напр. синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (SJS/TEN). Лечението с алопуринол трябва да бъде спряно НЕЗАБАВНО при възникване на такива реакции. Най-високият риск за възникване на SJS и TEN или други сериозни реакции на свръхчувствителност е през първите седмици на лечението. Най-добрите резултати при овладяване на такива реакции се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на всеки подозиран лекарствен продукт. След възстановяване от леки кожни реакции, приемът на алопуринол може да бъде възобновен в ниска доза (напр. 50 mg/дневно), която постепенно да се повишава. Установено е, че алелът HLA-B*5801 е свързан с риска за развитие на алопуринол-свързан синдром на свръхчувствителност и SJS/TEN. Не е потвърдена употребата на генотипизирането като метод за скрининг, за вземането на решения относно лечението с алопуринол. В случай на повторна поява на обрив, приложението на алопуринол трябва да бъде спряно ОКОНЧАТЕЛНО, поради възможното възникване на по-тежки реакции на свръхчувствителност (вж. "Нарушения на имунната система"). Ако SJS/TEN или други сериозни реакции на свръхчувствителност не могат да бъдат изключени, приемът на алопуринол НЕ трябва да се възобновява поради възможността за тежки реакции и дори реакции с фатален край. Клиничната диагноза за SJS/TEN или други тежки реакции на свръхчувствителност е база за вземане на решение.

⁷ Има съобщения за поява на ангионевротичен оток с или без признаци и симптоми на тежка генерализирана реакция на свръхчувствителност.



⁸ Има съобщения за случаи на фебрилитет 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 показатели 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Има съобщения за поглъщане на 22,5 g алопуринол без прояви на нежелани реакции. Симптомите и признаците са включвали гадене, повръщане, диария и световъртеж и са съобщени при пациент, който е погълнал 20 g алопуринол. Същият се е възстановил след прилагане на общи поддържащи мерки.

Лечение

Масивната абсорбция на Лодирик може да доведе до значително инхибиране на активността на ксантин оксидазата, което не се очаква да има неблагоприятни ефекти, освен ако е повлияно от съпътстващ лекарствен продукт, особено с 6-меркаптопурин и/или азатиоприн.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни лекарства; лекарства, инхибиращи образуването на пикочна киселина

АТС код: M04AA01

Алопуринол е инхибитор на ксантин оксидазата. Алопуринол и неговият главен метаболит оксипуринол понижават нивото на пикочна киселина в плазмата и урината като инхибират ксантин оксидазата, ензим, 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. Други метаболити на алопуринол включват алопуринол рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

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-ия 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 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

Приблизително 20% от приетия алопуринол се екскретира в изпражненията. Елиминирането на алопуринол става главно чрез метаболитно превръщане в оксипуринол от ксантин оксидазата и алдехид оксидазата, като по-малко от 10% от непроменен алопуринол се екскретира в урината. Алопуринол има плазмен полуживот от около 1 до 2 часа.

Оксипуринол е по-слаб инхибитор на ксантин оксидазата 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 ксантин оксидазата се поддържа за повече от 24-часов период с еднократна дневна доза алопуринол. Пациентите с нормална бъбречна функция ще акумулират 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.

Елиминиране

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 бъбречно увреждане

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 30mg/l след продължително приложение на 300 mg алопуринол дневно. Това е приблизително концентрацията, която би била достигната с дози от 600 mg/дневно при лица с нормална бъбречна функция. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозите на алопуринол.

Фармакокинетика при старческа възраст

Не съществува вероятност кинетиката на лекарствения продукт да се промени от възрастта, освен от влошаване на бъбречната функция (вж. "Фармакокинетика при бъбречно увреждане").



5.3 Предклинични данни за безопасност

Тератогенност

В едно изпитване, при което мишки са получавали интраперитонеални дози от 50 или 100 mg/kg, на 10-ия или 13-ия ден от бременността са установени аномалии при фетусите, макар че подобно изпитване при плъхове в дози от 120 mg/kg на 12-ия ден 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-ия до 16-ия 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 при майката.

В изпитвания при животни, дългосрочното приложение на високи дози алопуринол е довело до образуване 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 точки на тази КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Бутилка от HDPE: Срок на годност след първо отваряне: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лодирек 100 mg таблетки

Блистер: PVC/алуминий



Видове опаковки: 20, 30, 50, 60, 100 таблетки
30 x 1 таблетки за единична доза

Бутилка: HDPE със защитена срещу отваряне от деца капачка от PP или с незащитена
срещу отваряне от деца капачка от PP със запечатване

Видове опаковки: 50, 100, 105, 125, 250, 500 таблетки

Лодирик 300 mg таблетки

Блистер: PVC/Алуминий
Видове опаковки: 30, 60, 100 таблетки
30 x 1 таблетки за единична доза

Бутилка: HDPE със защитена срещу отваряне от деца капачка от PP
Видове опаковки: 100, 105, 125 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

100 mg - Рег. № 20160277
300 mg - Рег. № 20160278

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

Дата на първо разрешаване: 30.08.2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

