

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alopurinol Gemax Pharma 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține alopurinol 300 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 142,12 mg și galben-amurg FCF (E110) 2,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate nefilmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu deschis până la portocaliu, de aproximativ 11 mm, marcate cu "AL" și "300" pe o față, separate printr-o linie mediană și netede pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alopurinol Gemax Pharma este indicat pentru reducerea formării de urați/acid uric în afecțiuni în care depunerea de urați/acid uric a avut deja loc (de exemplu, artrită gutoasă, tofi gutoși la nivelul pielii, nefrolitiază) sau în care reprezintă un risc clinic previzibil (de exemplu, tratamentul unei tumori maligne care poate duce la nefropatie urică acută).

Principalele afecțiuni clinice în care pot apărea depuneri de urați/acid uric sunt:

- Gută idiopatică;
- Litiază urică;
- Nefropatie urică acută;
- Boală neoplazică și boală mieloproliferativă cu rate ridicate de reînnoire celulară, în care nivelurile ridicate de urați apar fie spontan, fie după terapie citotoxică;
- Anumite tulburări enzimatice care duc la o producție excesivă de urați, de exemplu:
 - Hipoxantină-guanină-fosforibosiltransferază, inclusiv sindromul Lesch-Nyhan;
 - Glucozo-6-fosfatază, inclusiv boala de stocare a glicogenului;
 - Fosforibosilpirofosfat sintetază;
 - Fosforibosilpirofosfat amidotransferază;
 - Adenin fosforibosiltransferază.

Alopurinol Gemax Pharma este indicat pentru tratamentul calculilor renali de 2,8-dihidroxiadenină (2,8-DHA) asociați cu activitatea deficitară a adenin fosforibosiltransferazei.

Alopurinol Gemax Pharma este indicat pentru tratamentul recurenței formării de calculi renali micști de oxalat de calciu asociată cu hiperuricozurie simultană, atunci când consumul de lichide, dieta și alte măsuri similare au eșuat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul cu alopurinol trebuie inițiat cu doze mici, de exemplu 100 mg/zi, pentru a reduce riscul de reacții adverse și doza trebuie crescută numai dacă nivelul uraților serici este nesatisfăcător. În cazul în care funcția renală este deficitară se recomandă prudență deosebită (vezi pct. 4.2 *Insuficiență renală*). Se recomandă următoarele scheme de dozare:

100 până la 200 mg pe zi în afecțiuni ușoare;
300 până la 600 mg pe zi în afecțiuni moderat-severe;
700 până la 900 mg pe zi în afecțiuni severe.

Dozele mai mari de 300 mg trebuie administrate în doze divizate, care să nu depășească 300 mg în orice moment. Dacă doza este necesară în mg/kg greutate corporală, trebuie utilizate 2 până la 10 mg/kg greutate corporală/zi.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani: 10 până la 20 mg/kg greutate corporală/zi, până la maximum 400 mg pe zi. Utilizarea la copii și adolescenți este rar indicată, cu excepția situațiilor de malignitate (în special leucemie) și a anumitor tulburări enzimatice, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan.

Alopurinol Gemax Pharma, care conține alopurinol în doză de 300 mg (într-un singur comprimat) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza caracterului inadecvat al acestei forme farmaceutice (din cauza conținutului de galben-amurg FCF, lac de aluminiu - vezi pct. 4.4). Medicamentele alternative care conțin alopurinol 300 mg trebuie utilizate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

În absența unor date specifice, trebuie utilizată cea mai mică doză care determină o reducere satisfăcătoare a uraților. O atenție deosebită trebuie acordată recomandărilor de la pct. 4.2 „*Insuficiență renală*” și pct. 4.4.

Insuficiență renală

Deoarece alopurinolul și metaboliții săi sunt excretați pe cale renală, insuficiența funcției renale poate duce la retenția medicamentului și/sau a metaboliților săi, cu prelungirea consecutivă a timpilor de înjumătățire plasmatică. În insuficiența renală severă, se poate recomanda administrarea unor doze mai mici de 100 mg pe zi sau administrarea de doze unice de 100 mg la intervale mai mari de o zi.

Dacă sunt disponibile echipamente pentru monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de oxipurinol, doza trebuie ajustată pentru a menține nivelurile plasmatiche de oxipurinol sub 100 μmol/litru (15,2 mg/litru).

Alopurinolul și metaboliții săi sunt eliminați prin dializă renală. Dacă este necesară dializa de două până la trei ori pe săptămână, trebuie luată în considerare o schemă de dozare alternativă de 300-400 mg de Alopurinol Gemax Pharma imediat după fiecare ședință de dializă, fără nicio doză în perioada interimară.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să se administreze doze reduse. În etapele inițiale ale tratamentului se recomandă efectuarea periodică a testelor funcționale hepatice.

Tratamentul afecțiunilor cu niveluri ridicate ale uraților, de exemplu, neoplazii, sindromul Lesch-Nyhan

Înainte de inițierea terapiei citostatice se recomandă corectarea hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei existente prin administrarea de Alopurinol Gemax Pharma. Este important să se asigure o hidratare adecvată pentru a menține o diureză optimă și să se încerce alcalinizarea urinei pentru a crește solubilitatea urinară a uraților/acidului uric. Doza de Alopurinol Gemax Pharma trebuie să fie la limita inferioară a schemei de dozare recomandate.

Dacă nefropatia urică sau o altă patologie a compromis funcția renală, trebuie urmate recomandările prezentate la pct. 4.2 *Insuficiență renală*.

Aceste măsuri pot reduce riscul de formare a depozitelor de xantină și/sau oxipurinol care complică tabloul clinic. Vezi, de asemenea, pct. 4.5 și pct. 4.8.

Recomandări de monitorizare

Doza trebuie ajustată prin monitorizarea la intervale adecvate a concentrațiilor plasmatice de urați și a concentrațiilor urinare de urați/acid uric.

Mod de administrare

Alopurinol Gemax Pharma poate fi administrat pe cale orală, o dată pe zi, după masă. Este bine tolerat, mai ales după masă. Dacă doza zilnică depășește 300 mg și apare intoleranță gastro-intestinală, poate fi potrivită o schemă cu doze divizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de hipersensibilitate, SJS și NET

Reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol se pot manifesta în moduri diferite, incluzând exantem maculopapular, sindrom de hipersensibilitate (cunoscut și sub denumirea de DRESS) și sindrom Steven Johnson (SJS)/necroliză epidermică toxică (NET). Aceste reacții sunt diagnosticate clinic, iar pe reprezentările lor clinice se bazează luarea deciziilor. În cazul în care aceste reacții apar în orice moment în timpul tratamentului, alopurinolul trebuie întrerupt **imediat**. Reluarea tratamentului nu trebuie efectuată la pacienții cu sindrom de hipersensibilitate și SJS/TEN. Administrarea de corticosteroizi poate fi utilă în tratarea reacțiilor cutanate de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8 *Reacții adverse - Tulburări ale sistemului imunitar și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*).

*Alela HLA-B*5801*

S-a demonstrat că alela HLA-B*5801 este asociată cu riscul de a dezvolta sindromul de hipersensibilitate la alopurinol și SJS/TEN. Frecvența prezenței alelei HLA-B*5801 variază foarte mult între populațiile etnice: până la 20% la populația chineză Han, 8-15% la populația thailandeză, aproximativ 12% la populația coreeană și 1-2% la indivizii de origine japoneză sau europeană. Înainte de începerea tratamentului cu alopurinol trebuie luată în considerare efectuarea screeningului pentru HLA-B*5801 la subgrupurile de pacienți la care se știe că prevalența acestei alele este ridicată. În plus, boala renală cronică poate crește riscul la acești pacienți. În cazul în care nu este disponibilă genotiparea HLA-B*5801 pentru pacienții cu descendență chineză Han, thailandeză sau coreeană, înainte de începerea tratamentului beneficiile ar trebui să fie evaluate cu atenție și să se considere că depășesc posibilele riscuri ridicate. Utilizarea genotipării nu a fost stabilită la alte populații de pacienți. Dacă pacientul este cunoscut a fi purtător de HLA-B*5801 (în special cei care au descendență chineză Han, thailandeză sau coreeană), tratamentul cu alopurinol nu trebuie inițiat decât dacă nu există alte opțiuni terapeutice rezonabile și dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Este necesară o atenție sporită pentru depistarea semnelor sindromului de hipersensibilitate sau SJS/TEN, iar pacientul trebuie informat cu privire la necesitatea întreruperii imediate a tratamentului la prima apariție a simptomelor.

SJS/TEN poate să apară în continuare la pacienții care se dovedesc a fi negativi pentru HLA-B*5801, indiferent de originea lor etnică.

Insuficiență renală sau hepatică

Trebuie utilizate doze reduse la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Pacienții aflați sub tratament pentru hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă, de exemplu, cu diuretice sau inhibitori ai ECA, pot prezenta concomitent insuficiență renală, iar alopurinolul trebuie administrat cu prudență la această categorie.

Insuficiența renală cronică și administrarea concomitentă a diureticelor, în special a tiazidelor, a fost asociată cu un risc crescut de a dezvolta SJS/TEN indus(ă) de alopurinol și alte reacții de hipersensibilitate grave.

Hiperuricemie asimptomatică

Hiperuricemia asimptomatică în sine nu este, în general, considerată o indicație pentru utilizarea Alopurinol Gemax Pharma. Modificările aportului de lichide și dietetice cu gestionarea cauzei care stă la bază, pot ameliora această tulburare.

Atacuri acute de gută

Tratamentul cu alopurinol nu trebuie inițiat până când atacul de gută nu s-a remis complet, deoarece poate precipita apariția de noi atacuri.

În stadiile incipiente ale tratamentului cu Alopurinol Gemax Pharma, ca și în cazul medicamentelor uricozurice, se poate precipita un atac acut de artrită gutoasă. Prin urmare, se recomandă administrarea profilactică a unui medicament antiinflamator potrivit sau de colchicină timp de cel puțin o lună. Pentru detalii privind dozele corespunzătoare, privind precauțiile și atenționările trebuie consultată literatura de specialitate.

Dacă apar atacuri acute de gută la pacienții cărora li se administrează alopurinol, tratamentul trebuie continuat cu aceleași doze, în timp ce atacul acut este tratat cu un medicament antiinflamator adecvat.

Depozite de xantină

În condițiile în care rata de formare a uraților este mult crescută (de exemplu, boală malignă și tratamentul acesteia, sindromul Lesch-Nyhan), concentrația absolută de xantină în urină ar putea, în cazuri rare, să crească suficient pentru a determina depunerea în tractul urinar. Acest risc poate fi minimizat printr-o hidratare adecvată pentru a obține o diluție optimă a urinei.

Impactul asupra calculilor renali de acid uric

Tratamentul adecvat cu Alopurinol Gemax Pharma conduce la dizolvarea pietrelor renale mari de acid uric de la nivelul pelvisului, cu posibilitate redusă de impact la nivel de ureter.

Afecțiuni tiroidiene

În cadrul unui studiu de extensie pe termen lung, deschis, s-au observat valori crescute ale TSH-ului (>5,5 μIU/ml) la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu alopurinol (5,8%). Este necesară prudență atunci când Alopurinol Gemax Pharma este utilizat la pacienții cu funcție tiroidiană afectată.

Informații despre excipienți

Alopurinol Gemax Pharma conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Alopurinol Gemax Pharma conține galben-amurg FCF (E110), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

6-mercaptopurină și azatioprină

Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptopurină, care este inactivată prin acțiunea xantin-oxidazei. Atunci când 6-mercaptopurina sau azatioprina se administrează concomitent cu Alopurinol Gemax Pharma, trebuie administrat doar un sfert din doza uzuală de 6-mercaptopurină sau azatioprină, deoarece inhibarea xantin-oxidazei va prelungi activitatea acestora.

Vidarabină (adenin arabinozidă)

Dovezile sugerează că timpul de înjumătățire plasmatic al vidarabinei este crescut în prezența alopurinolului. Atunci când cele două medicamente sunt administrate concomitent, este necesară o atenție sporită pentru a recunoaște efectele toxice crescute.

Salicilații și medicamentele uricozurice

Oxipurinolul, metabolitul alopurinolului, el însuși activ terapeutic, este excretat pe cale renală, într-un mod similar uraților. Prin urmare, medicamentele cu activitate uricozurică, cum ar fi probenecidul sau dozele mari de salicilații, pot grăbi eliminarea oxipurinolului. Acest lucru poate scădea activitatea terapeutică a Alopurinol Gemax Pharma, dar semnificația clinică trebuie evaluată în fiecare caz în parte.

Clorpropamida

Dacă Alopurinol Gemax Pharma este administrat concomitent cu clorpropamida, atunci când funcția renală este redusă, poate exista un risc crescut de prelungire a activității hipoglicemiante, deoarece alopurinolul și clorpropamida pot concura pentru excreția la nivelul tubului renal.

Anticoagulante cumarinice

Au fost raportate cazuri rare de creștere a efectului warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice atunci când sunt administrate concomitent cu alopurinol, prin urmare, toți pacienții cărora li se administrează anticoagulante trebuie monitorizați cu atenție.

Fenitoină

Alopurinolul poate inhiba oxidarea hepatică a fenitoinii, dar semnificația clinică nu a fost demonstrată.

Teofilină

A fost raportată inhibarea metabolizării teofilinei. Mecanismul interacțiunii poate fi explicat prin faptul că xantin-oxidaza este implicată în metabolizarea teofilinei la om. Concentrațiile de teofilină trebuie monitorizate la pacienții care încep tratamentul cu alopurinol sau la creșterea dozelor.

Ampicilină/Amoxicilină

A fost raportată o creștere a frecvenței erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții cărora li se administrează ampicilină sau amoxicilină concomitent cu alopurinol, comparativ cu pacienții cărora nu li se administrează ambele medicamente. Cauza acestei interacțiuni raportate nu a fost stabilită. Totuși, se recomandă ca la pacienții cărora li se administrează alopurinol să se utilizeze o alternativă pentru ampicilină sau amoxicilină, dacă este disponibilă.

Citostatice

La administrarea alopurinolului cu citostatice (de exemplu, ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazine, halogenuri alchilate) discrazia sanguină a apărut mai frecvent decât în cazul administrării acestor substanțe active în monoterapie. Prin urmare, monitorizarea hemogramelor trebuie efectuată la intervale regulate.

Ciclosporină

Rapoartele sugerează că poate fi crescută concentrația plasmatică a ciclosporinei în timpul tratamentului concomitent cu alopurinol. În cazul în care medicamentele sunt administrate concomitent, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii toxicității ciclosporinei.

Didanozină

La voluntarii sănătoși și la pacienții cu HIV cărora li s-a administrat didanozină, valorile plasmatiche C_{max} și ASC ale didanozinei au fost aproximativ dublate în cazul tratamentului concomitent cu alopurinol (300 mg pe zi), fără a afecta timpul de înjumătățire terminal. Prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei de didanozină atunci când se utilizează concomitent cu alopurinol.

Diuretice

A fost raportată o interacțiune între alopurinol și furosemid, ceea ce a condus la creșterea concentrațiilor plasmatiche de urați și oxipurinol.

A fost raportat un risc crescut de hipersensibilitate atunci când alopurinolul este administrat cu diuretice, în special cu tiazide, mai ales în cazul insuficienței renale.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).

A fost raportată o creștere a riscului de hipersensibilitate atunci când alopurinolul este administrat cu inhibitori ai ECA, în special în cazul insuficienței renale.

Hidroxid de aluminiu

Dacă hidroxidul de aluminiu este administrat concomitent, alopurinolul poate avea un efect redus. Trebuie să existe un interval de cel puțin 3 ore între administrarea celor două medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există suficiente dovezi privind siguranța utilizării Alopurinol Gemax Pharma în timpul sarcinii, deși a fost utilizat pe scară largă timp de mulți ani, aparent fără consecințe asupra stării de sănătate (vezi pct. 5.3).

Se utilizează în timpul sarcinii numai atunci când nu există o alternativă mai sigură și când boala în sine implică riscuri pentru mamă sau făt.

Alăptarea

Alopurinolul și metabolitul său, oxipurinol, se excretă în laptele uman. Concentrații de 1,4 mg/litru de alopurinol și 53,7 mg/litru de oxipurinol au fost găsite în laptele matern de la o femeie careia i s-a administrat alopurinol 300 mg/zi. Totuși, nu există date privind efectele alopurinolului sau ale metabolizilor acestuia asupra copilului alăptat la sân. Alopurinolul nu este recomandat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece au fost raportate reacții adverse precum somnolență, vertij și ataxie la pacienții cărora li s-a administrat alopurinol, pacienții trebuie să fie prudenți înainte de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a participa la activități periculoase până când sunt suficient de siguri că alopurinolul nu le afectează în mod negativ performanțele.

4.8 Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există documentație clinică modernă care să poată fi utilizată ca suport pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Incidența reacțiilor adverse poate varia în funcție de doza primită și, de asemenea, în cazul administrării în asociere cu alte medicamente.

Categoriile de frecvență atribuite reacțiilor adverse la medicament de mai jos sunt estimative; pentru majoritatea reacțiilor, nu sunt disponibile date adecvate pentru calcularea incidenței. Reacțiile adverse la medicament identificate în timpul supravegherii după punerea pe piață au fost considerate a fi rare sau foarte rare. Pentru clasificarea frecvenței a fost utilizată următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente	$\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$
Foarte rare	$< 1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse asociate administrării alopurinolului sunt rare la populația totală tratată și în mare parte, de natură minoră. Incidența este mai mare în cazul prezenței afecțiunilor renale și/sau hepatice.

Tabelul 1 Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse		
Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	Furuncul
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Agranulocitoză ¹ Anemie aplastică ¹ Trombocitopenie ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate ²
	Foarte rare	Limfom angioimunoblastic cu celule T ³ Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Diabet zaharat Hiperlipidemie
Tulburări psihice	Foarte rare	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Comă Paralizie Ataxie Neuropatie periferică Parestezie Somnolență Cefalee Disgeuzie
	Cu frecvență necunoscută	Meningită aseptică
Tulburări oculare	Foarte rare	Cataractă Tulburări vizuale Maculopatie
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Angină pectorală Bradycardie
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Vărsături ⁴ Greață ⁴ Diaree
	Foarte rare	Hematemză Steatoree Stomatită Modificarea tranzitului intestinal
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Teste ale funcției hepatice anormale ⁵
	Rare	Hepatită (inclusiv necroză hepatocelulară și hepatită granulomatoasă) ⁵
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică ⁶
	Foarte rare	Angioedem ⁷

		Erupție medicamentoasă Alopecie Modificări ale culorii părului
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Hematurie Azotemie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	Infertilitate la bărbați Disfuncție erectilă Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Edem Stare generală de rău Astenie Pirexie ⁸
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorilor sangvine ale hormonului de stimulare tiroidiană ⁹

¹ S-au primit raportări foarte rare de trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică, în special la persoanele cu funcție renală și/sau hepatică afectată, susținând necesitatea unei atenții deosebite la acest grup de pacienți.

² O tulburare de hipersensibilitate întârziată multi-organ (cunoscută sub numele de sindrom de hipersensibilitate sau DRESS) cu febră, erupții cutanate tranzitorii, vasculită, limfadenopatie, pseudo-limfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, anomalii ale testelor funcției hepatice și sindromul de dispariție a ductelor biliare (distrugerea și dispariția canalelor biliare intrahepatice), care apar în diverse combinații. Pot fi afectate și alte organe (de exemplu, ficat, plămâni, rinichi, pancreas, miocard și colon). Dacă apar astfel de reacții, lucru posibil în orice moment în timpul tratamentului cu alopurinol, acesta trebuie întrerupt IMEDIAT și DEFINITIV.

Tratamentul nu trebuie reluat la pacienții cu sindrom de hipersensibilitate și SJS/TEN. Administrarea corticosteroizilor poate fi benefică în tratarea reacțiilor de hipersensibilitate cutanată. Când au apărut reacții de hipersensibilitate generalizate, au fost, de obicei, prezente tulburări renale și/sau hepatice, în special atunci când rezultatul a fost letal.

³ Limfomul angioimunoblastic cu celule T a fost descris foarte rar în urma biopsiei în cadrul unei limfadenopatii generalizate. Pare a fi reversibil la întreruperea tratamentului cu alopurinol.

⁴ În cadrul unor studii clinice incipiente au fost raportate greața și vărsăturile. Rapoartele ulterioare sugerează că aceste reacții nu sunt semnificative și pot fi evitate prin administrarea de alopurinol după mese.

⁵ Au fost raportate disfuncții hepatice, fără dovezi evidente de hipersensibilitate generalizată.

⁶ Reacțiile cutanate sunt cele mai frecvente reacții și pot apărea în orice moment în timpul tratamentului. Acestea pot fi pruriginoase, maculo-papulare, uneori scuamoase, uneori purpurice și rareori exfoliative, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (SJS/TEN). Alopurinolul trebuie întrerupt IMEDIAT în cazul în care apar astfel de reacții. Riscul cel mai ridicat de apariție a SJS și TEN sau a altor reacții de hipersensibilitate grave este în primele săptămâni de tratament. Cele mai bune rezultate în gestionarea acestor reacții provin prin diagnosticarea timpurie și întreruperea imediată a oricărui medicament suspectat. După ameliorarea reacțiilor ușoare, dacă se dorește, se poate relua tratamentul cu alopurinol în doze mai mici (de exemplu, 50 mg/zi), care se cresc treptat. S-a demonstrat că alela HLA-B*5801 a fost asociată cu riscul de apariție a sindromului de hipersensibilitate asociat cu alopurinol și SJS/TEN. Utilizarea genotipării ca instrument de screening pentru a lua decizii privind tratamentul cu alopurinol nu a fost stabilită. Dacă erupția cutanată reapare, tratamentul cu alopurinol trebuie întrerupt DEFINITIV, deoarece pot apărea reacții de hipersensibilitate mai severe (vezi pct. 4.8 *Tulburări ale sistemului imunitar*). Dacă SJS/TEN sau alte reacții de hipersensibilitate grave nu pot fi excluse, NU reluați tratamentul cu alopurinol din cauza potențialului de reacții grave sau chiar letale. Diagnosticul clinic de SJS/TEN sau de alte reacții de hipersensibilitate grave stă la baza deciziilor medicale.

⁷ S-a raportat apariția angioedemului cu și fără semne și simptome de reacție de hipersensibilitate generalizată la alopurinol.

⁸ S-a raportat apariția febrei cu și fără semne și simptome de reacție de hipersensibilitate generalizată la alopurinol (vezi pct. 4.8 *Tulburări ale sistemului imunitar*).

⁹ În cadrul studiilor relevante, apariția valorilor crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) nu a avut niciun impact asupra valorilor T4 liber sau au prezentat niveluri ale TSH-ului care indicau un hipotiroidism subclinic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

S-a raportat ingestia a până la 22,5 g de alopurinol fără reacții adverse. Simptome și semne, inclusiv greață, vărsături, diaree și amețală, au fost raportate la un pacient care a ingerat 20 g de alopurinol. Recuperarea a inclus măsuri generale de susținere.

Abordare terapeutică

Absorbția masivă a alopurinolului poate duce la inhibarea considerabilă a activității xantin-oxidazei, care nu ar trebui să aibă efecte nedorite decât dacă afectează medicația concomitentă, în special cu 6-mercaptopurină și/sau azatioprină. Hidratarea adecvată pentru a menține o diureză optimă facilitează excreția alopurinolului și a metabolizilor acestuia. Se poate recurge la hemodializă dacă se consideră necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase, medicamente care inhibă formarea de acid uric, codul ATC: M04AA01

Mecanism de acțiune

Alopurinolul este un inhibitor al xantin-oxidazei. Alopurinolul și principalul său metabolit, oxipurinolul, scad nivelul plasmatic și urinar al acidului uric prin inhibarea xantin-oxidazei, enzima care catalizează oxidarea hipoxantinei la xantină și a xantinei la acid uric.

Efecte farmacodinamice

Pe lângă inhibarea catabolismului purinei la unii, dar nu la toți pacienții cu hiperuricemie, biosinteza *de novo* a purinei este scăzută prin inhibarea hipoxantină-guanină fosforibosiltransferazei prin mecanism de feedback. Alți metaboliti ai alopurinolului includ alopurinol-ribozida și oxipurinol-7-ribozida.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alopurinolul este activ când se administrează pe cale orală și se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal superior. În cadrul studiilor, alopurinolul a fost detectat în sânge la 30-60 de minute după administrare. Estimările biodisponibilității variază de la 67% la 90%.

Concentrația plasmatică maximă a alopurinolului este atinsă, în general, la aproximativ 1,5 ore de la administrarea orală de alopurinol, dar scade rapid și este foarte puțin detectabilă după 6 ore. Concentrația plasmatică maximă a oxipurinolului este atinsă, în general, după 3-5 ore de la administrarea orală de alopurinol și se menține mai mult timp.

Distribuție

Alopurinolul se leagă de proteinele plasmatică în cantități neglijabile, prin urmare, nu se consideră că variațiile în legarea de proteinele plasmatică influențează semnificativ clearance-ul. Volumul aparent de distribuție al alopurinolului este de aproximativ 1,6 litri/kg, ceea ce sugerează o absorbție relativ extinsă la nivelul țesuturilor. Concentrațiile tisulare ale alopurinolului nu au fost raportate la om, dar este probabil ca alopurinolul și oxipurinolul să fie prezenți în ficat și în mucoasa intestinală în concentrațiile cele mai mari, unde activitatea xantin-oxidazei este ridicată.

Metabolizare

Principalul metabolit al alopurinolului este oxipurinolul. Alți metaboliți ai alopurinolului includ alopurinol-ribozida și oxipurinol-7-ribozida.

Eliminare

Aproximativ 20% din cantitatea de alopurinol ingerată este eliminată prin fecale. Eliminarea alopurinolului se face în principal prin transformare metabolică la oxipurinol de către xantin-oxidază și aldehyd-oxidază și mai puțin de 10% din substanța activă este excretată nemodificată în urină. Alopurinolul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 0,5 până la 1,5 ore.

Oxipurinolul este un inhibitor mai puțin potent al xantin-oxidazei decât alopurinolul, dar timpul de înjumătățire plasmatică al oxipurinolului este mult mai mare. Estimările la om variază între 13 și 30 de ore. Prin urmare, inhibarea eficientă a xantin-oxidazei este menținută pe o perioadă de 24 ore după administrarea unei doze zilnice unice de alopurinol. La pacienții cu funcție renală normală, oxipurinolul este acumulat treptat până la atingerea concentrației plasmatică la starea de echilibru a oxipurinolului.

La acești pacienți, concentrațiile plasmatică de oxipurinol sunt în general de 5-10 mg/litru după administrarea unei doze de 300 mg alopurinol pe zi.

Oxipurinolul se elimină nemodificat în urină, dar are un timp de înjumătățire prin eliminare lung, datorită reabsorbției tubulare. Valorile raportate ale timpul de înjumătățire prin eliminare variază de la 13,6 ore la 29 de ore. Variațiile în designul studiului și/sau clearance-ul creatininei la pacienți pot justifica discrepanțele mari ale acestor valori.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul alopurinolului și oxipurinolului este mult redus la pacienții cu funcție renală deficitară, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatică în tratamentul cronic. Pacienții cu valori ale clearance-ului cuprinse între 10 și 20 ml/minut au prezentat concentrații plasmatică ale oxipurinolului de aproximativ 30 mg/litru după un tratament prelungit cu 300 mg alopurinol pe zi. Aceasta este concentrația aproximativă care ar fi atinsă după administrarea unei doze de 600 mg/zi la pacienții cu funcție renală normală. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozei de alopurinol.

Farmacocinetica la pacienții vârstnici

Cinetica medicamentului nu este susceptibilă de a fi modificată decât din cauza alterării funcției renale (vezi pct. 5.2 *Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală*).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Studiile citogenetice au arătat că alopurinolul nu induce aberații cromozomiale la nivelul celulelor sanguine umane *in vitro* la concentrații de până la 100 μg/ml și *in vivo* la doze de până la 600 mg/zi pe o perioadă medie de 40 de luni.

Alopurinolul nu produce nitrozo compuși *in vitro* și nici nu afectează transformarea limfocitelor *in vitro*.

Dovezile din investigațiile biochimice și din alte investigații citologice sugerează cu tărie că alopurinolul nu are efecte dăunătoare asupra ADN-ului în nicio etapă a ciclului celular și nu este mutagen.

Carcinogenitate

Nu au fost găsite dovezi de carcinogenitate la șoarece și șobolan tratați cu alopurinol timp de până la 2 ani.

Efecte teratogene

În cadrul unui studiu efectuat la șoarece, cărora li s-au administrat doze intraperitoneale de 50 sau 100 mg/kg în zilele 10 sau 13 de gestație, au rezultat anomalii fetale; cu toate acestea, într-un studiu similar efectuat la șobolan, cărora li s-a administrat 120 mg/kg în ziua 12 de gestație, nu au fost observate anomalii. Studiile extinse cu doze orale mari de alopurinol de până la 100 mg/kg/zi la șoareci, de până la 200 mg/kg/zi la șobolan și de până la 150 mg/kg/zi la iepure, în zilele 8-16 de gestație, nu au produs efecte teratogene.

În cadrul unui studiu *in vitro*, în care s-a utilizat glanda salivară fetală de la șoarece în cultură pentru a detecta embriotoxicitatea, a indicat faptul că nu este de așteptat ca alopurinolul să producă embriotoxicitate, în afara cazurilor în care s-a produs toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K30
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Amidon de porumb uscat
Acid stearic
Galben-amurg FCF lac de aluminiu (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVdC-PVC/Al, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 30, 50, 60, 90, 100 sau 120 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15195/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024