

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alopurinol Stada 100 mg comprimate

Alopurinol Stada 200 mg comprimate

Alopurinol Stada 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține alopurinol 100 mg

Fiecare comprimat conține alopurinol 200 mg

Fiecare comprimat conține alopurinol 300 mg

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 29,00 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Fiecare comprimat conține lactoză 58,01 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Fiecare comprimat conține lactoză 85,60 mg (sub formă de lactoză monohidrat) și Galben Amurg FCF (E110) 1,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Alopurinol Stada 100 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă și marcate cu “0” și “21” de fiecare parte a liniei mediane pe una din fețe și cu “100” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Alopurinol Stada 200 mg comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă și marcate cu “B2” pe una dintre fețe.

Alopurinol Stada 300 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoarea piersicii și marcate cu “300” și “020” de fiecare parte a liniei mediane.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani

- hipeuricemie secundară de cauze diferite
- nefropatie urică în timpul tratamentului pentru leucemie
- tulburări deficitare enzimatice ereditare, sindrom Lesch-Nyhan (deficiență parțială sau totală de hipoxantină-guanină-fosforibosiltransferază) și deficiență de adenin fosforibosiltransferază.

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

Dacă este necesară calcularea dozei pe baza greutateii corporale, trebuie utilizate 2-10 mg/kg corp/zi.

Monitorizare

Pentru ajustarea dozelor este necesară monitorizarea la intervale stabilite a concentrațiilor plasmatice de urați și a concentrațiilor urinare de urați/acid uric.

Grupe speciale de pacienți

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. Următoarea schemă poate servi drept ghid pentru ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (valoare normală - 60 până la 120 ml/minut)	Doza în caz de funcție renală diminuată
> 20 ml/minut	doză normală
10 până la 20 ml/minut	100 până la 200 mg pe zi
< 10 ml/minut	100 mg/zi sau mărirea intervalelor între administrări

Dacă este posibilă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de oxipurinol, doza trebuie ajustată la un nivel plasmatic de oxipurinol mai mic de 100 micromol/l (15,2 mg/l).

Alopurinolul și metaboliții săi sunt eliminați prin dializă. La pacienții dializați de 2-3 ori pe săptămână trebuie luată în considerare o schemă de dozaj alternativă cu administrarea de 300-400 mg alopurinol imediat după ședința de dializă și nicio doză în perioada interimară

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să se utilizeze doze reduse. Se recomandă efectuarea periodică a testelor de funcționalitate hepatică la inițierea tratamentului.

Tratamentul afecțiunilor care implică circulația mare a uraților, de exemplu neoplasm, sindrom Lesch-Nyhan

Înainte de inițierea terapiei citostatice se recomandă administrarea de Alopurinol Stada pentru corectarea hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei existente. Este importantă asigurarea adecvată a hidratării pentru a menține o diureză optimă și alcalinizarea urinei pentru a crește solubilitatea urinară a uraților/acidului uric. Doza de alopurinol trebuie să fie la valoarea minimă recomandată.

În nefropatia urică sau alte patologii care presupun o funcție renală compromisă, tratamentul trebuie continuat așa cum este recomandat la pct. 4.2 "Insuficiență renală".

Aceste măsuri pot reduce riscul de formare a depozitelor de xantină și/sau oxipurinol care pot complica tabloul clinic (vezi de asemenea pct. 4.5 și 4.8).

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 divizat în 3 doze. Utilizarea la copii și adolescenți este rar indicată, cu excepția situațiilor de malignitate (în special leucemie) și a anumitor tulburări enzimactice, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan.

Mod de administrare

Alopurinol Stada este administrat pe cale orală.

Se recomandă ca administrarea comprimatelor să se facă după masă pentru a fi mai bine tolerat din punct de vedere gastrointestinal. Pentru a reduce efectele adverse gastrointestinale, dozele zilnice mai mari de 300 mg alopurinol trebuie divizate, fără a depăși 300 mg alopurinol o dată.

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

Utilizarea concomitentă alopurinol cu 6-mercaptopurină și azatioprină trebuie evitată având în vedere că s-au raportat cazuri letale (vezi pct. 4.5).

Sindrom de hipersensibilitate, sindrom Stevens – Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (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.

Înainte de inițierea terapiei citostatice se recomandă corectarea cu alopurinol a hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei existente. Este importantă asigurarea adecvată a hidratării pentru a menține o diureză optimă și alcalinizarea urinei pentru a crește solubilitatea urinară a uraților/acidului uric.

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. Modificările dietetice și ale aportului de lichide 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, 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 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 ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu alopurinol (5,8%). Este necesară prudență atunci când alopurinol este utilizat la pacienții cu funcție tiroidiană afectată.

Excipienți

Acest medicament 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.

Pentru Alopurinol Stada 300 mg comprimate

Acest medicament conține Galben Amurg FCF. Poate cauza 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, un inhibitor de xantin-oxidază, inhibarea xantin-oxidazei va prelungi activitatea acestora. Dacă aceste medicamente se administrează concomitent cu alopurinol, concentrațiile plasmatice de 6-mercaptopurină și azatioprină pot atinge niveluri toxice cu apariția pancitopeniei și mielosupresiei care pot pune viața în pericol. În concluzie, administrarea concomitentă de alopurinol cu 6-mercaptopurină

și azatioprină trebuie evitată. În cazul în care co-administrarea produselor este necesară din punct de vedere clinic, doza trebuie redusă la un sfert (25%) din doza uzuală de 6-mercaptopurină și azatioprină și trebuie asigurată monitorizarea hematologică frecventă (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice semn sau simptom de supresie a măduvei osoase (învinețire neexplicată sau sângerare, durere în gât, febră).

Vidarabină (adenin arabinozidă)

Dovezile existente sugerează că timpul de înjumătățire al vidarabinei este crescut în prezența alopurinolului. Când cele două medicamente sunt administrate concomitent este necesară o atenție deosebită pentru a recunoaște efectele toxice.

Salicilații și medicamente uricozurice

Oxipurinolul, metabolitul principal al alopurinolului terapeutic activ, este excretat pe cale renală similar uraților. Prin urmare medicamentele cu acțiune uricozurică cum este probenecidul sau salicilații administrați în doze mari pot accelera eliminarea oxipurinolului. Acest lucru poate duce la scăderea activității terapeutice a alopurinolului, dar semnificația clinică trebuie evaluată individual.

Clorpropamida

Dacă alopurinol este administrat concomitent cu clorpropamida în cazul unei funcții renale reduse, crește riscul de prelungire a hipoglicemiei deoarece alopurinolul și clorpropamida sunt competitori la nivelul tubilor renali.

Anticoagulantele cumarinice

S-a raportat o creștere a efectului warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice în cazul administrării concomitente cu alopurinol, de aceea pacienții care utilizează anticoagulante trebuie atent monitorizați.

Fenitoina

Alopurinolul poate inhiba oxidarea hepatică a fenitoinii, dar semnificația clinică nu este încă cunoscută.

Teofilina

A fost raportată inhibarea metabolizării teofilinei. Mecanismul interacțiunii ar putea fi explicat de implicarea xantin oxidazei în metabolizarea teofilinei la om. Concentrațiile plasmatice ale teofilinei trebuie monitorizate atunci când se inițiază tratamentul cu alopurinol sau la creșterea dozelor.

Ampicilina/amoxicilina

A fost raportată creșterea incidenței erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții care au utilizat ampicilină sau amoxicilină concomitent cu alopurinol, comparativ cu pacienții care nu au utilizat această administrare concomitentă. Cauza acestei interacțiuni nu a fost stabilită. Totuși se recomandă prescrierea unui medicament alternativ la ampicilină sau amoxicilină la pacienții care utilizează și alopurinol.

Citostatice

Administrarea alopurinolului concomitent cu citostatice (de exemplu ciclofosamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri alchilate) a determinat mai frecvent apariția de discrazie sanguină, decât în cazul administrării în monoterapie.

De aceea trebuie monitorizată atent hemograma la intervale de timp 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 alopurinolului în timpul sarcinii, deși a fost utilizat pe scară largă timp de mulți ani, aparent fără consecințe asupra stării de sănătate. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale s-a observat efect teratogen într-un singur studiu (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.

Fertilitatea

Nu există suficiente date clinice în ceea ce privește efectul alopurinolului asupra fertilității.

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

Alopurinol Stada are influență neglijabilă 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	Furuncul.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Agranulocitoză ¹ , granulocitoză, anemie aplastică ¹ , trombocitopenie ¹ , leucopenie, leucocitoză, eozinofilie, aplazie a celulelor roșii.
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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări oculare	Foarte rare	Cataractă, tulburări vizuale, maculopatie.
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Vertij.
Tulburări cardiace	Foarte rare	Angină pectorală, bradicardie.
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.
	Cu frecvență necunoscută	Erupție medicamentoasă tip lichenoid.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dureri musculare.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Urolitiază.
	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 de rău general, astenie, pirexie ⁸ .
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorilor plasmatice ale hormonului tiroidian ⁹ .

1. Au fost raportate foarte rar trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică, în special la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, 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 reacții ca greață și vărsături. Rapoarte ulterioare au sugerat că aceste reacții nu sunt semnificative și pot fi evitate prin administrarea alopurinolului după mese.

5. A fost raportată disfuncție hepatică, fără dovezi evidente de hipersensibilitate generalizată.

6. Reacțiile cutanate sunt cele mai frecvente reacții și pot să apară oricând pe durata tratamentului. Pot fi pruriginoase, maculo-papulare, uneori scuamoase, uneori purpurice și rar exfoliative, ca în cazul sindromului Stevens-Johnson și necrolizei epidermice toxice (SSJ/NET). 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 imediat a oricărui medicament suspectat. După ameliorarea reacțiilor ușoare, dacă se dorește, se poate relua tratamentul cu alopurinol în doză mai mică (de exemplu, 50 mg/zi), care se crește 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 stau la baza deciziilor medicale.

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

8. Pirexia a fost raportată ca atare sau însoțită de semne și simptome de hipersensibilitate generalizată la alopurinol (vezi pct. 4.8 Tulburări ale sistemului imunitar).

9. În cadrul studiilor relevante, apariția valorilor crescute ale hormonului tiroidian (TSH) nu a avut niciun impact asupra valorilor T4 liber sau au prezentat niveluri TSH 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 amețelă, 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 metaboliților 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 metaboliți 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 plasmatice la starea de echilibru a oxipurinolului. La acești pacienți, concentrațiile plasmatice 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 timpului 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 plasmatice în tratamentul cronic. Pacienții cu valori ale clearance-ului cuprinse între 10 și 20 ml/minut au prezentat concentrații plasmatice 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.

Teratogenitate

În cadrul unui studiu pe șoareci care au primit intraperitoneal doze de 50 mg sau 100 mg/kg pe zi în zilele 10 sau 13 de gestație au rezultat anormalități fetale. Totuși într-un studiu similar la șobolani care au primit 120 mg/kg pe zi în ziua 12 de gestație nu au fost observate anormalități.

Studii extinse cu doze orale mari de alopurinol la șoarece de până la 100 mg/kg/zi, la șobolane până la 200 mg/kg/zi și iepure până la 150 mg/kg/zi administrate în ziua 8 până în ziua 16 de gestație nu au produs efecte teratogene.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Amidon din porumb pregelatinizat

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Adițional, pentru Alopurinol Stada 300 mg comprimate

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

Alopurinol Stada 100 mg comprimate

Blistere din PVC/Al conținând 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate.

Alopurinol Stada 200 mg comprimate

Blistere din PVC/Al conținând 28, 30, 90 și 100 comprimate.

Alopurinol Stada 300 mg comprimate

Blistere din PVC/Al conținând 20, 28, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16523/2026/01-08
16524/2026/01-04
16525/2026/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026.