

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
ZYLAPOUR®
(Allopurinol)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
ZYLAPOUR®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ή 300 mg Allopurinol.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερουριχαιμίας και πρόληψη των εξ αυτής επιπλοκών (ουρική αρθρίτις, νεφρολιθίαση, νεφρική ανεπάρκεια). Η χρήση της Αλλοπουρινόλης συνιστάται κυρίως στην προφύλαξη κατά της ποδάγρας και της ουρικής αρθρίτιδας (πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς), υπερουριχαιμίας, συνεπεία μυελοϋπερπλαστικής νόσου ή κυτταροστατικής θεραπείας νεφρολιθιάσεως από ουρικό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία πρέπει να υπολογίζεται για κάθε ασθενή με μετρήσεις των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στον ορό και των επιπέδων των ουρικών αλάτων και του ουρικού οξέος στα ούρα σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ενήλικες: Αρχικά χορηγείται δόση 100 mg έως 300mg την ημέρα με προοδευτική αύξηση μέχρι 600mg και με βάση τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος στο αίμα.

Μπορεί να ληφθεί και σε μία δόση μετά το γεύμα. Είναι καλά ανεκτό ειδικότερα μετά τη λήψη τροφής. Αν η ημερήσια δόση υπερβεί τα 300mg και εκδηλωθεί δυσανεξία, ενδεχομένως να βοηθήσει η χορήγηση του φαρμάκου σε περισσότερες της μίας δόσεις.

Δόση συντήρησης: 200-600mg

Παιδιά: 10-20mg/kg βάρους σώματος/ημέρα και μέχρι 400mg ημερησίως μόνο σε υπερουριχαιμία οφειλόμενη σε μυελοϋπερπλαστική νόσο ή μετά από κυτταροστατική θεραπεία. Να χορηγείται πριν από την έναρξη της κυτταροστατικής θεραπείας. Επίσης σε ορισμένες ενζυμικές διαταραχές, ειδικότερα δε στο σύνδρομο Lesch-Nyhan.

Σε νεφρική ανεπάρκεια χορηγούνται μικρότερες δόσεις, που για τους ενήλικες καθορίζονται ως εξής:

<u>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</u>	<u>Δόση</u>
60	200mg/ημέρα
40	150mg/ημέρα
20	100mg/ημέρα
10	100mg μέρα παρά μέρα
<10	100mg 3 φορές την εβδομάδα

Δοσολογία σε αιμοκάθαρση: χορήγηση 300-400 mg αλλοπουρινόλης μετά το τέλος κάθε συνεδρίας (2-3 φορές την εβδομάδα), οπότε δεν απαιτείται χορήγησή της τα μεσοδιαστήματα. Να μην χορηγείται πριν την έναρξη της συνεδρίας, διότι η αλλοπουρινόλη και οι μεταβολίτες της απάγονται με την αιμοκάθαρση.

Αγωγή κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία: Σε χορήγηση Αλλοπουρινόλης για την πρόληψη νεφροπάθειας από ουρικό οξύ κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με αλλοπουρινόλη πριν την εφαρμογή κυτταροστατικής θεραπείας, με σκοπό τη διόρθωση τυχόν υπάρχουσας και πρόληψη υπερουριχαιμίας ή αυξημένου ουρικού οξέος των ούρων. Επιβάλλεται επαρκής ενυδάτωση για την επίτευξη άριστης διούρησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο ή σε κάποιο από τα συστατικά του, οξεία προσβολή ουρικής αρθρίτιδας, κύηση και γαλουχία.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος ή άλλης ένδειξης εμφάνισης ευαισθησίας η αλλοπουρινόλη πρέπει να διακοπεί ΑΜΕΣΑ καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens – Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης) (βλέπε παράγραφο 4.8 – Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού).

Σε παιδιά, χορηγείται μόνο σε υπερουριχαιμία οφειλόμενη σε μυελοϋπερπλαστική νόσο ή μετά από κυτταροστατική θεραπεία. Χορήγηση πριν την έναρξη της κυτταροστατικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Να χορηγείται μακράν των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας (3 εβδομάδες από το τέλος της κρίσης) και πάντοτε με ικανή ποσότητα υγρών (τουλάχιστον 2 λίτρα το 24ώρο).

Χορηγείται με προσοχή σε ηπατική βλάβη και αγγειίτιδα.

Σε καταστάσεις κατά τις οποίες ο ρυθμός παραγωγής των ουρικών αλάτων είναι πολύ αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και αγωγή της, σύνδρομο Lesch – Nyhan, η απόλυτη συγκέντρωση ξανθίνης στα ούρα θα μπορούσε σε σπάνιες περιπτώσεις να αυξηθεί τόσο ώστε να οδηγήσει σε εναπόθεσή της στο ουροποιητικό σύστημα. Ο κίνδυνος ελαττώνεται με επαρκή ενυδάτωση με σκοπό την επίτευξη άριστης αραιώσεως της πυκνότητας των ούρων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αζαθειοπρίνη, Μερκαπτοπουρίνη, Μεθοτρεξάτη, Κυκλοφωσφαμίδη:

Σε ταυτόχρονη χορήγηση με την αλλοπουρινόλη αυξάνει η τοξικότητα των φαρμάκων αυτών και παρατείνεται η δράση τους, γεγονός που απαιτεί μείωση της χορηγούμενης δόσης τους.

Αμπικιλίνη: Σε ταυτόχρονη χορήγηση με την αλλοπουρινόλη μπορεί να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης εξανθημάτων.

Αλκοόλη: Μεγάλες δόσεις οινοπνεύματος μπορεί να ελαττώσουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου.

Ασκορβικό οξύ ή άλλοι οξεινοποιητικοί παράγοντες: Σε ταυτόχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης με μεγάλες δόσεις ασκορβικού οξέος ή άλλων οξεινοποιητικών παραγόντων είναι δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος δημιουργίας λίθων στους νεφρούς.

Χλωροπροπαμίδη: Σε ταυτόχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης με χλωροπροπαμίδη και επί υπάρξεως μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, πιθανόν να προκύψει κίνδυνος παρατεταμένης υπογλυκαιμικής δράσης.

Σαλικυλικά και ουρικοζουρικοί παράγοντες: Η οξυπουρινόλη, ο βασικός μεταβολίτης της αλλοπουρινόλης και αφ' εαυτού θεραπευτικός ενεργός παράγων απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά τρόπο όμοιο με τα ουρικά άλατα. Έτσι φάρμακα με ουρικοαπεκκριτική δράση όπως η προβενεσίδη ή μεγάλες δόσεις σαλικυλικών ενδεχομένως να επιτυγχάνουν την απέκκριση της οξυπουρινόλης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πιθανή μείωση της θεραπευτικής δράσης του φαρμάκου αναλόγως της περιπτώσεως.

Κουμαρινικά αντιπηκτικά: Υπάρχουν αναφορές αυξημένης δράσης της βαρφαρίνης και άλλων κουμαρινικών αντιπηκτικών όταν συγχωρηγούνται με αλλοπουρινόλη, επομένως όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Να μην χορηγούνται ταυτόχρονα άλατα σιδήρου.

Καπτοπρίλη: Αυξημένος κίνδυνος τοξικών επιδράσεων κατά τη συγχωρήγηση με καπτοπρίλη ιδιαίτερα αν υπάρχει νεφρική βλάβη.

Κυκλοσπορίνη: Αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό.

Διδανοσίνη: Σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με HIV που έλαβαν διδανοσίνη, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} της διδανοσίνης στο πλάσμα και η τιμή της AUC ήταν περίπου διπλάσια με την συγχωρήγηση αλλοπουρινόλης (300 mg ημερησίως) χωρίς να επηρεάζεται η τελική ημιπερίοδος ζωής. Επομένως μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης της διδανοσίνης όταν συγχωρηγείται με αλλοπουρινόλη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η αλλοπουρινόλη πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή και μόνον όταν κατά την κρίση του γιατρού, το όφελος από τη χρήση της για την έγκυο γυναίκα υπερκαλύπτει σαφώς τους πιθανούς για το έμβryo κινδύνους. Τούτο διότι δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία από τη χορήγηση του φαρμάκου σε εγκύους.

Η αλλοπουρινόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και γι' αυτό δεν συνιστάται η χορήγηση κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καθώς ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, ίλιγγος και αταξία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν αλλοπουρινόλη, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν, χειρίζονται μηχανές ή λαμβάνουν μέρος σε επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρις ότου είναι βέβαιοι ότι η αλλοπουρινόλη δεν επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για το προϊόν αυτό δεν υπάρχουν σύγχρονα κλινικά στοιχεία που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των συχνοτήτων των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ποικίλουν στη συχνότητα εμφάνισης ανάλογα με την λαμβανόμενη δόση και επίσης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Οι παρακάτω κατηγορίες συχνοτήτων που προσδιορίστηκαν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κατά προσέγγιση. Για τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαθέσιμα ικανοποιητικά στοιχεία για τον υπολογισμό τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου θεωρήθηκαν ότι είναι σπάνιες έως πολύ σπάνιες. Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των συχνοτήτων.

Πολύ συχνές	≥1/10 (≥ 10%)
Συχνές	≥1/100 και < 1/10 (≥ 1% και <10%)

Όχι συχνές	≥1/1000 και <1/100 (≥0.1% και <1%)
Σπάνιες	≥1/10.000 και <1/1000 (≥0.01% και < 0.1%)
Πολύ σπάνιες	<1/10.000 (< 0.01%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχέση με το φάρμακο είναι ως επί το πλείστον ελαφράς μορφής. Η συχνότητα εμφάνισής της είναι υψηλότερη επί ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ σπάνιες Δοθιήνωση

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Ακκοκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία

Πολύ σπάνιες αναφορές έχουν ληφθεί για θρομβοπενία, ακκοκιοκυτταραιμία και απλαστική αναιμία, ιδιαίτερα σε άτομα με διαταραχή της νεφρικής και/ή της ηπατικής λειτουργίας, ενισχύοντας την ανάγκη ειδικής φροντίδας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Πολύ σπάνιες Αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων των δερματικών αντιδράσεων σχετιζόμενων με αποφολίωση, πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγία και/ή ηωσινοφιλία περιλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, εμφανίζονται σπάνια (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού). Σχετιζόμενη αγγειίτιδα και ανταπόκριση των ιστών μπορεί να εκδηλωθούν με ποικίλους τρόπους περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας, της νεφρικής ανεπάρκειας και πολύ σπάνια με σπασμούς. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί οξύ αναφυλακτικό σοκ. Εάν εμφανισθούν τέτοιες αντιδράσεις σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αλλοπουρινόλη πρέπει να διακοπεί ΑΜΕΣΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΤΙΚΑ.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί ωφελήσουν στην επιτυχή αντιμετώπιση δερματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Εάν έχουν εμφανισθεί γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συνήθως υπάρχει παρουσία νεφρικής και/ή ηπατικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα όταν το αποτέλεσμα είναι θανατηφόρο.

Η αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά από βιοψία γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας. Φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμη με την διακοπή της αλλοπουρινόλης.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία
Μη γνωστής συχνότητας Οξεία ουρική αρθρίτιδα

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες Κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Κώμα, παράλυση, αταξία, νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία, αλλοίωση γεύσης
Μη γνωστής συχνότητας Περιφερική νευρίτιδα

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες Καταρράκτης, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ωχράς κηλίδας

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Πολύ σπάνιες Ίλιγγος

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες Στηθάγχη, βραδυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες Υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές Έμμετος, ναυτία

Πολύ σπάνιες Υποτροπιάζουσα αιματέμεση, στεατόρροια, στοματίτιδα, μεταβολή των συνηθειών του παχέος εντέρου

Μη γνωστής συχνότητας Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, επιγαστραλγία

Σε πρώιμες κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν ναυτία και έμμετος. Περαιτέρω αναφορές υποδεικνύουν ότι αυτή η αντίδραση δεν είναι σημαντικό πρόβλημα και μπορεί να αποφευχθεί με τη λήψη της αλλοπουρινόλης μετά από γεύμα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές Ασυμπτωματικές αυξήσεις στις ηπατικές δοκιμασίες

Σπάνιες Ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης της ηπατικής νέκρωσης και κοκκιωοματώδης ηπατίτιδα)

Μη γνωστής συχνότητας Ηπατομεγαλία

Έχει αναφερθεί ηπατική δυσλειτουργία χωρίς καθαρή ένδειξη περισσότερο γενικευμένης υπερευαισθησίας. Ηπατοτοξικότητα και σημεία μεταβολής της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν υπερευαισθησία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές Εξάνθημα

Σπάνιες Σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Πολύ σπάνιες Αγγειοοίδημα, σαφείς φαρμακευτικές δερματικές αλλοιώσεις, αλωπεκία, αποχρωματισμός του τριχωτού της κεφαλής

Μη γνωστής συχνότητας Σοβαρή απολεπιστική δερματίτιδα, ρίγος, λευκοπενία, λευκοκύτωση, χολοστατικός ίκτερος

Οι δερματικές αντιδράσεις είναι οι πιο συχνές αντιδράσεις και μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της θεραπείας. Μπορεί να είναι κνησμώδεις, κηλοδοβλατιδώδεις, μερικές φορές λεπιδώδεις, μερικές φορές τύπου πορφύρας και σπάνια αποφολιδώδεις όπως σύνδρομο Stevens-johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (SJS/TEN).

Εάν εμφανισθούν τέτοιες αντιδράσεις, η αλλοπουρινόλη πρέπει να διακοπεί ΑΜΕΣΑ. Μετά την ύφεση των ήπιων αντιδράσεων, η αλλοπουρινόλη μπορεί, εάν αυτό είναι επιθυμητό, να επαναχορηγηθεί σε μικρή δόση (π.χ. 50 mg/ημέρα) και να αυξηθεί σταδιακά. Εάν το εξάνθημα επανεμφανισθεί η αλλοπουρινόλη πρέπει να διακοπεί ΟΡΙΣΤΙΚΑ καθώς μπορεί να εμφανισθούν πιο σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

Το αλληλίο HLA-B*5801 έχει αναγνωρισθεί ως γενετικός παράγοντας κινδύνου για την αλλοπουρινόλη σχετιζόμενο με SJS/TEN σε αναδρομικές, φαρμακογεννητικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, σε ασθενείς Κινεζικής (Χαν), Ιαπωνικής και Ευρωπαϊκής καταγωγής. Έως 20-30% ορισμένων Κινέζων (Χαν), Αφρικανικών και Ινδιάνικων πληθυσμών φέρουν το αλληλίο HLA-B*5801, ενώ μόνο 1-2% των Βορειοευρωπαίων, Αμερικανοευρωπαίων και Ιαπώνων ασθενών υπολογίζεται ότι είναι φορείς του αλληλίου HLA-B*5801. Ωστόσο η χρήση του γενότυπου ως εργαλείο αθρόας εξέτασης πληθυσμού για την λήψη αποφάσεων σχετικό με την θεραπεία με αλλοπουρινόλη δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η κλινική διάγνωση του SJS/TEN παραμένει η βάση για την λήψη της απόφασης. Εάν εμφανισθούν τέτοιες αντιδράσεις σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια θεραπείας η αλλοπουρινόλη πρέπει να διακοπεί ΑΜΕΣΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΤΙΚΑ.

Έχει αναφερθεί εμφάνιση αγγειοοιδήματος με ή χωρίς σημεία και συμπτώματα μιας πιο γενικευμένης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες Αιματουρία, ουραιμία
Μη γνωστής συχνότητας Νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες Ανδρική στειρότητα, στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ σπάνιες Οίδημα, γενική κακουχία, ασθένεια, πυρετός

Έχει αναφερθεί εμφάνιση πυρετού με ή χωρίς σημεία και συμπτώματα μιας πιο γενικευμένης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφερόμενα στην υπέρβαση της δόσης ή στην οξεία δηλητηρίαση. Η πιθανότερη συμπτωματολογία επί υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι από το γαστρεντερικό. Αν υπάρξει ικανή απορρόφηση του φαρμάκου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σημαντική αναστολή της δράσης της ξανθινοξειδάσης, γεγονός που δεν έχει ιδιαίτερη σημασία εκτός αν ο ασθενής λαμβάνει συγχρόνως και μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη ο πιθανός κίνδυνος από την παρατεταμένη δράση των φαρμάκων αυτών. Επαρκής ενυδάτωση με σκοπό την εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης, διευκολύνει την απέκκριση της αλλοπουρινόλης και των μεταβολιτών της. Αν υπάρξει ανάγκη μπορεί να εφαρμοσθεί αιμοκάθαρση, αν και η αξία της στην προκειμένη περίπτωση δεν είναι γνωστή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας,
κωδικός ATC: M04AA01

Η Αλλοπουρινόλη είναι ο μοναδικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης.

Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει την ξανθινοξειδάση, το ένζυμο που καταλύει την μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και τελικά σε ουρικό οξύ. Μεταβολίζεται σε

οξυπουρινόλη (αλλοξανθίνη), η οποία επίσης αναστέλλει την ξανθινοξειδάση. Η αλλοπουρινόλη επιδρά στο μεταβολισμό των πουρινών, περιορίζοντας τη σύνθεση ουρικού οξέος, χωρίς να παρεμποδίζει τη σύνθεση των κανονικών ζωτικών πουρινών.

Γενικά, η χορήγηση της αλλοπουρινόλης οδηγεί σε ελάττωση του επιπέδου του ουρικού οξέος στο πλάσμα και στα ούρα σε μια 1 έως 3 ημέρες. Ο βαθμός της μείωσής της εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση. Για την εμφάνιση του συνόλου των αποτελεσμάτων του φαρμάκου χρειάζεται εφαρμογή της αγωγής συνήθως για 1 έως 2 εβδομάδες. Με τον ίδιο τρόπο, μετά την παύση της θεραπείας το ουρικό οξύ μπορεί να επιστρέψει αργά στα αρχικά επίπεδα. Σε μερικούς ασθενείς, και ιδιαίτερα σ' εκείνους με σοβαρή τοφαιδική ουρική αρθρίτιδα, η ελάττωση του ουρικού οξέος στον ορό ενδέχεται να μην είναι άμεση, πιθανώς λόγω διαλυτοποίησης επικαθίσεων ουρικού οξέος στον ιστό, καθώς το ουρικό οξύ στον ορό του αίματος αρχίζει να μειώνεται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μέχρι και 90% μίας δόσης αλλοπουρινόλης δια της στοματικής οδού απορροφάται στη γαστρεντερική οδό. Ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ περίπου 0,5 και 1,5 ωρών. Το κύριο μεταβολικό παράγωγο της αλλοπουρινόλης είναι η οξυπουρινόλη (αλλοξανθίνη) που δρα ως αναστολέας της ξανθινοξειδάσης με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, σε ασθενείς με φυσιολογική εντερική λειτουργία, περίπου 15 ώρες ή και περισσότερο, που όμως αυξάνει σε περιπτώσεις εντερικής δυσλειτουργίας. Τόσο η αλλοπουρινόλη όσο και η οξυπουρινόλη συμμετέχουν στο σχηματισμό των αντιστοίχων ριβονουκλεοτιδίων.

Δεν δεσμεύονται με πρωτεΐνες του πλάσματος. Αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά, αλλά η αποβολή είναι βραδεία καθώς η οξυπουρινόλη επαναπορροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια.

Το 70% σχεδόν της ημερήσιας δόσης αποβάλλεται στα ούρα με τη μορφή της οξυπουρινόλης και μέχρι 10% ως αναλλοίωτη αλλοπουρινόλη. Παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να μεταβάλλει τις αναλογίες αυτές γιατί η αλλοπουρινόλη παρεμποδίζει το δικό της μεταβολισμό. Το υπόλοιπο της δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα. Τόσο η αλλοπουρινόλη όσο και η οξυπουρινόλη έχουν ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

A. Μεταλλαξιγένεση

Κυτταρογενετικές μελέτες έδειξαν ότι η αλλοπουρινόλη δεν επάγει χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα ανθρώπινα αιμοσφαίρια *in vitro* σε συγκεντρώσεις έως 100 µg/ml και *in vivo* σε δόσεις έως 600 mg/ημερησίως για μια μέση περίοδο 40 μηνών. Η αλλοπουρινόλη δεν παράγει νιτρώδεις ενώσεις *in vitro* και δεν επηρεάζει τον μετασχηματισμό των λεμφοκυττάρων *in vitro*.

Στοιχεία από βιοχημικές και άλλες κυτταρολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η αλλοπουρινόλη δεν έχει καταστροφικές επιδράσεις στο DNA σε οποιοδήποτε στάδιο του κυτταρικού κύκλου και δεν είναι μεταλλαξιγόνο.

B. Καρκινογένεση

Δεν υπήρξαν στοιχεία καρκινογόνου δυναμικού σε ποντικούς και αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε αλλοπουρινόλη για διάστημα 2 ετών.

Γ. Τερατογένεση

Μία μελέτη, στην οποία χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκώς σε ποντικούς δόσεις των 50 ή 100 mg/kg στην 10^η ή 13^η ημέρα της κύησης, κατέδειξε εμβρυϊκές ανωμαλίες. Ωστόσο, σε μία παρόμοια μελέτη σε αρουραίους οι οποίοι έλαβαν 120 mg/kg την 12^η ημέρα της κύησης δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες. Εκτεταμένες μελέτες με υψηλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις αλλοπουρινόλης έως και 100 mg/kg ημερησίως σε ποντικούς, 200 mg/kg ημερησίως σε αρουραίους και 150 mg/kg ημερησίως σε κονίκλους, στο διάστημα μεταξύ 8^{ης} και 16^{ης} ημέρας της κύησης δεν έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις.

Μία *in vitro* μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες σιελογόνων αδένων εμβρύων ποντικών προκειμένου να διερευνηθεί πιθανή εμβρυοτοξικότητα, έδειξε ότι η αλλοπουρινόλη δεν αναμένεται να προκαλέσει εμβρυοτοξικότητα όπως επίσης δεν αναμένεται να προκαλέσει τοξικότητα στην μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Starch maize, Lactose Monohydrate, Povidone, Magnesium Stearate

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή μέχρι σήμερα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία ZYLAPOUR® φυλάσσονται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ} \text{C}$

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

100 mg : Χάρτινο κουτί των 20 και 30 δισκίων σε 2 και 3 blister Al/PVC των 10 δισκίων, BTX20 (Blist 2 X 10) και BTX30 (Blist 3 X 10), αντίστοιχα.

300 mg : Χάρτινο κουτί των 30 δισκίων σε 3 blister Al/PVC των 10 δισκίων, BTX30 (Blist 3 X 10)

6.6 Οδηγίες χρήσης

Δεν είναι απαραίτητες.

6.7 Ονομασία και διεύθυνση του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας

IASIS PHARMA

Λεωφ. Φυλής 137,

134 51 Καματερό Αττικής, Ελλάδα.

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

100 mg: 19173/22-3-2010

300 mg: 76679/10/8-3-2011

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

100 mg: 10-01-1980

300 mg: 02-09-1991

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
21-01-2010