



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 21-1-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 3682

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ALLOPURINOL**

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-354/9-10-2009.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ALLOPURINOL** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100mg ή 300mg αλλοπουρινόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

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 ή 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 100mg έως 300mg την ημέρα με προοδευτική αύξηση μέχρι 600mg και με βάση το 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 της 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, γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 24ωρο).

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 της 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 αραιώσης της πυκνότητας των ούρων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

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.

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

Μεγάλες δόσεις οιοπνεύματος μπορεί να ελαττώσουν την δραστηριότητα του φαρμάκου.

άλλοι

Σε ταυτόχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης με μεγάλες

δόσεις ασκορβικού οξέος ή άλλων οξειδοποιητικών παραγόντων είναι δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος δημιουργίας λίθων στους νεφρούς.

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

Σαλικυλικά και

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.

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*

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

Αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό.

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 ήτα n περίπου διπλάσια με την συγχωρήγηση αλλοπουρινόλης (300mg 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 του για την έγκυο γυναίκα υπερκαλύπτει σαφώς τους πιθανούς για το έμβρυο 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 Επιδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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 υπάρχει σύγχρονα κλινικά στοιχεία που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των συχνοτήτων των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ποικίλουν στην συχνότητα εμφάνισης ανάλογα με τη 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 $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
 Συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$ ($\geq 1\%$ και $< 10\%$)
 Όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ και $< 1\%$)
 Σπάνιες $\geq 1/10.000$ και $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ 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 αποφολίδωση, 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 κοιλίδας

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 κοκκιωματώδης 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 πιο οι 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, φαρμακογενετικές 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 σχετικά 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).

6.3 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 ένας 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 μείωσης της εξαρτάται από την 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 τοφροειδή 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% της 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 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 της αναλογίες αυτές γιατί η αλλοπουρινόλη παρεμποδίζει τον 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 μεταλλαξιγόνος.

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 κόνικλους, 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή μέχρι σήμερα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- 6.6 Οδηγίες για τη χρήση
- 6.7 Ονομασία και διεύθυνση του υπεύθυνου της άδειας κυκλοφορίας
- 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ALLOPURINOL** τροποποιείται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- 1.2 Σύνθεση: **Δραστική Ουσία:** Allopurinol
 Εκδοχα:
- 1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή: Δισκία
- 1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία : 100mg/TAB και 300 mg/TAB.
- 1.5 Περιγραφή - Συσκευασία
- 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας.
- 1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:
- 1.8 Παρασκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η αλλοπουρινόλη είναι ο μοναδικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης. Γενικά, η χορήγηση της αλλοπουρινόλης οδηγεί σε ελάττωση του επιπέδου του ουρικού οξέος στο πλάσμα και στα ούρα σε μια 1 έως 3 ημέρες.

2.2 Ενδείξεις

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

2.3 Αντενδείξεις

Δεν πρέπει να λάβετε το φάρμακο αυτό στις ακόλουθες περιπτώσεις:

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

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 *Γενικά:* 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 2.8).

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μετά από 3 εβδομάδες από το τέλος της κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας και με αρκετή ποσότητα υγρών (τουλάχιστον 2 λίτρα το 24ωρο)

Χορηγείται με προσοχή σε ηπατική βλάβη και αγγειίτιδα. Ενημερώστε τον ιατρό σας σε περίπτωση που πάσχετε από ηπατική βλάβη ή αγγειίτιδα.

2.4.2 *Κύηση:* Αν είσθε έγκυος μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο πριν ενημερώσετε τον γιατρό σας.

2.4.3 *Θηλασμός:* Αν θηλάζετε, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το φάρμακο, διότι εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και αντενδείκνυται στο θηλασμό.

2.4.4 *Παιδιά:* Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή κατά την παιδική ηλικία (μόνο σε περιπτώσεις υπεουριχαιμίας, η οποία οφείλεται σε μυελοϋπερπλαστική νόσο ή μετά από κυτταροστατική θεραπεία) και πάντα με τη σύμφωνη γνώμη του γιατρού, ο οποίος θα προτείνει και το δοσολογικό σχήμα.

2.4.5 *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 πριν οδηγήσουν, χειριστούν μηχανήματα ή λάβουν μέρος σε επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να είναι σίγουροι ότι η αλλοπουρινόλη δεν θα επηρεάσει αρνητικά την ικανότητά τους

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

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.

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

Μεγάλες δόσεις οινόπνευματος μπορεί να ελαττώσουν την δραστικότητα του φαρμάκου.

Μεγάλοι *άλλοι* Σε ταυτόχρονη χορήγηση αλλοπουρινόλης με μεγάλες δόσεις ασκορβικού οξέος ή άλλων οξειδοποιητικών παραγόντων είναι δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος δημιουργίας λίθων στους νεφρούς.

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

Σαλικυλικά και Η οξυπουρινόλη, ο βασικός μεταβολίτης της αλλοπουρινόλης και αφ' εαυτού θεραπευτικός ενεργός παράγων απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά τρόπο όμοιο με τα ουρικά άλατα. Ετσι φάρμακα με ουρικάπαικτική 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.

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*

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

Αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στον ορό.

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 ήτα ν περίπου διπλάσια με την συγχωρήγηση αλλοπουρινόλης (300mg ημερησίως) χωρίς να επηρεάζεται η τελική ημιπερίοδος ζωής. Επομένως μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης της διδανοσίνης όταν συγχωρηγείται με αλλοπουρινόλη.

2.6 Δοσολογία

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 100mg 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 της τυχόν υπάρχουσας και πρόληψη υπερουριχαιμίας ή αυξημένου ουρικού οξέος των ούρων. Επιβάλλεται επαρκής ενυδάτωση για την επίτευξη άριστης διούρησης.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

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 ξανθοξειδάσης, 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.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων : 210 77 93 777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για το προϊόν αυτό δεν υπάρχει σύγχρονα κλινικά στοιχεία που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των συχνοτήτων των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ποικίλουν στην συχνότητα εμφάνισης ανάλογα με τη 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 $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$ ($\geq 1\%$ και $< 10\%$)
Όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ και $< 1\%$)
Σπάνιες $\geq 1/10.000$ και $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ 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 αποφολίδωση, πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγία και/ή ηωσινοφιλία περιλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson και της ΤΤοξικής 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 Καταράκτης, οπτικές διαταραχές, διαταραχές της ωχράς κοιλίδας

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 κοκκιωματώδης 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 πιο οι 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, φαρμακογενετικές 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 σχετικά 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).

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζεται στην περίπτωση που παραλείψατε κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και ξεχάσατε να πάρετε μία δόση πρέπει να το κάνετε το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εντούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μην πάρετε αυτή που ξεχάσατε και συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και στην εσωτερική συσκευασία.
Εάν η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε για κάποια άλλη πάθηση ή να το δώσετε σε κάποιο άλλο άτομο χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο πρέπει να το λαμβάνετε πάντα σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για τυχόν απορίες σχετικά με το φάρμακο ή το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ρωτήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αν στη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο παρουσιαστεί κάποιο πρόβλημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για την ασφάλεια και την υγεία σας διαβάστε προσεκτικά κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Όταν το φάρμακο φυλάσσεται σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης είναι δραστικό μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην εξωτερική συσκευασία.
- Όλα τα φάρμακα πρέπει να διατηρούνται σε μέρος ξηρό και δροσερό. Η υγρασία και η ζέση (π.χ. ντουλάπια λουτρού) μπορεί να αλλοιώσουν τα φάρμακα και να τα κάνουν επικίνδυνα για την υγεία σας.
- Μη φυλάτε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον καθώς και εκείνα που έχουν ήδη λήξει.

- ΦΥΛΑΞΤΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΑΚΡΥΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ.

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 46426/03/5-11-2004 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

Ετ.: GLAXOSMITHKLINE ΑΕΒΕ
Λ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 266
152 32 ΧΑΛΑΝΔΡΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα

11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
- ✓ 12. ΣΦΕΕ
Λ. Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
14. Σύλλογο Αντι/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοίου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/1-2010

