

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алодагра 100 mg таблетки  
Алодагра 200 mg таблетки  
Алодагра 300 mg таблетки

Alodagra 100 mg tablets  
Alodagra 200 mg tablets  
Alodagra 300 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Алодагра съдържа 100, 200 или 300 mg алопуринол (*allopurinol*).

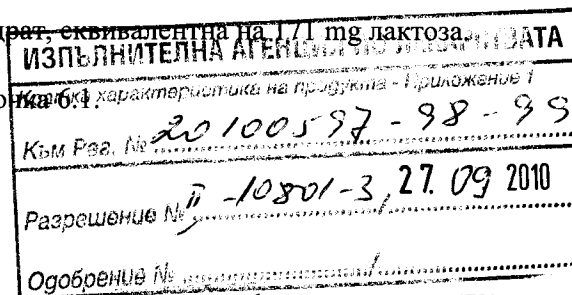
### Помощно вещество:

Всяка таблетка от 100 mg съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 57 mg лактоза.

Всяка таблетка от 200 mg съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 114 mg лактоза.

Всяка таблетка от 300 mg съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 171 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте то



## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

**100 mg:** Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение 4K1 от едната страна и гладки от другата.

**200 mg:** Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение 3K1 от едната страна и гладки от другата.

**300 mg:** Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с вдлъбнато релефно означение 2K1 от едната страна и гладки от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Алодагра 100 mg, 200 mg и 300 mg таблетки

Възрастни

- Всички форми на хиперурикемия, които не се контролират с диета, включително вторична хиперурикемия от различен произход и клинични усложнения на хиперурикемични състояния, предимно клинично изявена подагра и уратна нефропатия, както и за разтваряне и профилактика на уратна калкулоза.
- Лечение на рецидив на смесени калциевооксалатни бъбречни камъни при придружаваща хиперурикемия в случаите, когато течностите, диетичния режим и други подобни мерки са неефекасни.

Деца и юноши

- Вторична хиперурикемия от различен произход
- Уратна нефропатия по време на лечение на левкемия
- Наследствен ензимен дефицит, синдром на Lesch-Nyhan (частичен или тотален дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Начин на приложение:



Алопуринол може да се приема през устата веднъж дневно. За по-добра стомашно-чревна поносимост трябва да се приема след хранене. Ако дневната доза превишава 300 mg и са налице данни за стомашно-чревен дискомфорт, може да се приема на няколко отделни дози през деня.

#### Възрастни:

При леки състояния 2 – 10 mg/kg телесно тегло дневно или 100 – 200 mg дневно, 300 – 600 mg дневно при умерено тежки състояния, или 700 – 900 mg дневно при тежки състояния. С цел да се намали риска от нежелани реакции, лечението с алопуринол трябва да започне с ниска доза например 100 mg дневно и същата да се повишава, само ако понижаването на серумните урати е в незадоволителна степен. При увредена бъбречна функция е необходима допълнителна предпазливост (*вж. Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания*).

#### Деца (до 15-годишна възраст)

10 – 20 mg/kg телесно тегло дневно до максимална доза от 400 mg дневно, разделена в три приема. Употребата при деца е показана в редки случаи, освен при злокачествени заболявания, особено левкемия и някои ензимни нарушения, например синдром на Lesch-Nyhan.

#### Пациенти в старческа възраст:

Няма специфични препоръки за дозиране; да се използва най-ниската дозировка, която води до задоволително понижаване на уратите. Направете справка с *Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания* (освен това вж. точка 4.4).

#### Препоръки за дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция:

Алопуринол и неговите метаболити се екскретират през бъбреците; увреждането на бъбречната функция може да доведе до ретенция на лекарството и/или неговите метаболити. В резултат на това плазмените полуживоти може да са удължени. Като ориентир за адаптиране на дозата при налично бъбречно заболяване, може да се използва следната таблица:

#### Креатининов клирънс

#### Дозировка

>20 ml/min

нормална доза

10-20 ml/min

100 – 200 mg дневно

<10 ml/min

100 mg дневно или на по-големи интервали от време

При наличие на увредена бъбречна функция, започване на лечение с максимална доза от 100 mg дневно трябва да бъде внимателно обмислено, а повишаване на дозата следва да се извърши, само ако степента на отговор в серума и/или урината е незадоволителна. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, препоръчително е лечението да бъде започнато с доза по-ниска от 100 mg дневно или да се използва еднократна доза от 100 mg на интервали по-дълги от един ден.

Ако мониториране на плазмените концентрации на оксипуринол е възможно, дозата трябва да бъде регулирана, така че плазменото ниво на оксипуринол да се поддържа под 100 micromol/L (15,2 microgram/ml).

#### Препоръки за дозиране при пациенти на хемодиализа:

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

#### Препоръки за дозиране при пациенти с увредена чернодробна функция:

При пациенти с увредена чернодробна функция трябва да се използват по-ниски дози. В началните етапи от лечението се препоръчва редовно проследяване на показателите на чернодробната функция.



### Лечение на състояния с висок кръговрат на пикочна киселина, напр. неоплазия, синдром на Lesch-Nyhan

Препоръчително е да се коригира съществуваща хиперурикемия и/или хиперурикозурия с алопуринол преди започване на цитостатична терапия. От значение е да се осигури адекватна хидратация с цел поддържане на оптимална диуреза и да се опита алкализация на урината с оглед повишаване разтворимостта на уратите в урината/пикочната киселина. Дозата на алопуринол трябва да бъде в по-ниския дозов интервал.

Ако бъбречната функция е компрометирана от наличие на уратна нефропатия или друга патология, да се спазват указанията дадени в *Препоръки за дозиране при бъбречни заболявания*.

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

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

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към алопуринол или към някои от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*Остър пристъп на подагра:* Лечение с алопуринол не трябва да се започва до пълното изчезване на симптомите на подагрозния пристъп, тъй като това може да провокира появата на нов пристъп. В началните етапи от лечението с алопуринол както и при останалите урикозурични продукти, може да се провокира появата на пристъп от подагрозен артрит. Затова се препоръчва профилактичното приложение на подходящи противовъзпалителни продукти или колхицин в продължение най-малко на един месец. За подробности относно дозировката, предупрежденията и предпазните мерки, направете справка с литературата.

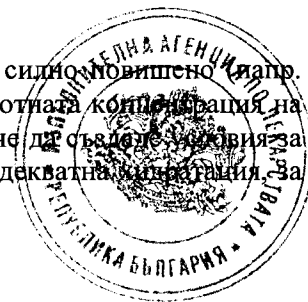
При поява на пристъп при пациенти на лечение с алопуринол, терапията трябва да продължи в същата дозировка, а пристъпа да се лекува с подходящи противовъзпалителни продукти.

Алопуринол не трябва да се предписва на пациенти, лекувани с азатиоприн или 6-меркаптопурин, освен ако дозата на тези лекарства не е намалена до една четвърт от първоначално предписаната доза (вж. точка 4.5).

При поява на кожен обрив или други доказателства за свръхчувствителност, алопуринол трябва да бъде спряно *незабавно*. При пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция трябва да се използват по-ниски дози. Пациентите, които получават лечение за хипертония или сърдечна недостатъчност, напр. с диуретици или АСЕ инхибитори, може да получат някакво съпътстващо увреждане на бъбречната функция, поради което алопуринол трябва да се използва предпазливо в тази група.

Безсимптомната хиперурикемия сама по себе си не е показание за употреба на алопуринол. Това състояние може да бъде коригирано с употребата на течности, промяна в диетата и лечение на основното заболяване.

*Отлагане на ксантин:* При състояния, при които образуването на урати е силно повишено (напр. малигнени заболявания и тяхното лечение, синдром на Lesch-Nyhan), абсолютната концентрация на ксантин в урината би могла в редки случаи да се повиши до такава степен, че да създаде условия за отлагането му в пикочните пътища. Този риск може да бъде намален чрез адекватна хидратация, за да се постигне оптимално разреждане на урината.



*Влияние върху уратните бъбречни камъни:* Адекватната терапия с алопуринол ще доведе до разтваряне на големи уратни камъни в бъбречните легенчета, с малка вероятност за засядане в уретерите.

По време на лечението на подагрозна нефропатия и уратна калкулоза, 24-часовата диуреза трябва да бъде не по-малко от 2 литра, а рН на урината да се поддържа в диапазона от 6,4 – 6,8.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*6-меркаптопурин и азатиоприн:* При едновременното приложение с алопуринол, дозите на 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да бъдат намалени до 25% от обичайните. Алопуринол е инхибитор на ксантин оксидазата и противодейства на метаболитното инактивиране на азатиоприн и 6-меркаптопурин. Серумните концентрации на тези лекарствени продукти могат да достигнат токсично ниво, ако не се предприеме намаляване на дозите.

*Видарабин (Аденин Арабинозид):* Данните показват, че плазменият полуживот на видарабин се повишава в присъствието на алопуринол. Когато двата продукта се използват едновременно е необходимо допълнително наблюдение, за да се разпознаят повишените токсични ефекти.

*Салицилати и продукти с урикозурично действие:* Оксипуринол, основният метаболит на алопуринол също притежава терапевтична активност и се екскретира през бъбреците по сходен с уратите механизъм. Затова лекарствата с урикозурична активност като пробенецид или високите дози салицилати, могат да ускорят екскрецията на оксипуринол. Това може да намали терапевтичната активност на алопуринол, но значимостта на този факт следва да се оценява при всеки отделен случай.

*Хлорпропамид:* Ако алопуринол се прилага по едно и също време с хлорпропамид, при пациенти с увредена бъбречна функция е възможно повишаване на риска от удължена хипогликемизираща активност, тъй като алопуринол и хлорпропамид се конкурират за екскреция в бъбречните тубули.

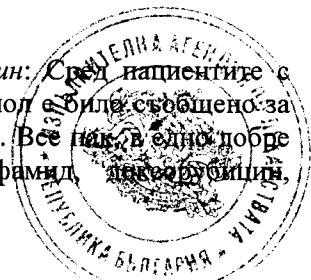
*Кумаринови антикоагуланти:* Има получени редки съобщения за усилен ефект на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, когато са били прилагани заедно с алопуринол; поради това всички пациенти, които получават антикоагуланти трябва да бъдат внимателно мониторирани.

*Фенитоин:* Алопуринол може да инхибира чернодробната оксидация на фенитоин, но клиничното значение на този факт не е било установено.

*Теофилин:* Има съобщения за инхибиране на метаболизма на теофилин. Механизмът на взаимодействие може да бъде обяснен с ангажирането на ксантин оксидазата в процеса на биотрансформация на теофилина при хората. Нивата на теофилин трябва да се мониторира при пациенти в началото на терапията с алопуринол или при повишаване на дозите.

*Ампицилин/Амоксицилин:* При пациенти на лечение с ампицилин или амоксицилин, които получават и алопуринол, е било докладвано за повишена честота на кожните обриви в сравнение с пациентите, които не са получавали двете лекарства. Причината за съобщаваната взаимовръзка не е била установена. Все пак се препоръчва при пациенти на лечение с алопуринол да се използват алтернативи на ампицилин или амоксицилин, когато това е възможно.

*Циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, мехлороетаноламин:* Сред пациентите с неопластични заболявания (различни от левкемия) при употреба на алопуринол е било съобщено за усилено потискане на костния мозък от циклофосфамид и други цитостатици. Все пак, в едно добре контролирано клинично изпитване с пациенти лекувани с циклофосфамид, доксорубицин,



блеомицин, прокарбазин и/или мехлоретаноламин (хлорметинов хидрохлорид), алопуринол не е показал повишаване на токсичните реакции на тези цитостатици.

*Циклоспорин:* Съобщенията показват, че плазмената концентрация на циклоспорин може да бъде повишена по време на съпътстваща терапия с алопуринол. Възможността за усилване на циклоспориновата токсичност трябва да се има предвид при едновременното приложение на двете лекарства.

*Диданозин:* При здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти, които са били на лечение с диданозин, плазмените стойности на  $C_{max}$  и AUC на диданозин са били приблизително два пъти по-високи при съпътстващо лечение с алопуринол (300 mg дневно), без това да е променило терминалния полуживот. Едновременно приложение на двете лекарства като цяло не се препоръчва. Ако съпътстваща терапия е належаща, се препоръчва намаляване на дозата на диданозин, като пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

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

#### 4.6 Бременност и кърмене

Данните за безопасност на алопуринол при бременни жени са недостатъчни. Изпитванията за репродуктивна токсичност при животни са дали противоречиви резултати (вж. точка 5.3).

Алопуринол трябва да се използва по време на бременност, само ако няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването представлява риск за майката или детето.

Има съобщения, че алопуринол и оксипуринол се екскретират в кърмата. В млякото на жени приемащи алопуринол в доза от 300 mg дневно, са били открити алопуринол в концентрация 1,4 mg/L и оксипуринол 53,7 mg/L. Независимо от това, няма данни относно ефектите на алопуринол или неговите метаболити върху кърмачетата.

Решението дали да се продължи кърменето трябва да се вземе след внимателна преценка на съотношението полза/риск както по отношение на майката, така и за детето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при пациентите получавали алопуринол са били съобщени нежелани реакции като вертиго, сомнолентност и атаксия, пациентите трябва да бъдат особено внимателни преди шофиране, работа с машини или участие в опасни дейности, докато не са убедени, че алопуринол не повлиява неблагоприятно техните умения.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

За този продукт няма съвременна клинична документация, която да се използва в подкрепа на определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите ефекти могат да варират в честотата си в зависимост от получената доза, както и наличието на други лекарствени продукти.

Честотата на нежеланите реакции описани по-долу е в приблизителни стойности: за повечето реакции не са налични подходящи данни за оценка на честотата. Нежеланите лекарствени реакции идентифицирани от постмаркетингово наблюдение са считани за редки или много редки. За класифициране на честотата е използвана следната конвенция:

- Много чести ( $\geq 1/10$ );
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $\leq 1/100$ );
- Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1\ 000$ );



Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Честотата на нежеланите реакции се повишава при увредена бъбречна и/или чернодробна функция.

#### **Инфекции и инфестации:**

Много редки: фурункулоза.

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Много редки: агранулоцитоза, гранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, еозинофилия и аплазия на еритробластната популация.

Били са получени много редки съобщения за тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, особено при пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция, което повишава необходимостта от специални грижи за пациентите от тази група.

#### **Нарушения на имунната система**

Нечести: реакции на свръхчувствителност.

Много редки: ангиоимунобластна лимфаденопатия.

Тежките реакции на свръхчувствителност, включително кожни реакции протичащи с ексфолиация, повишена температура, лимфаденопатия, артралгия и/или еозинофилия, включващи синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се наблюдават рядко (вижте Нарушения на кожата и подкожните тъкани). Съпътстващ васкулит и тъканен отговор може да се прояви по различни начини включително хепатит, увредена бъбречна функция, остър холангит, ксантинови камъни, и в много редки случаи гърчове. Много рядко е било съобщавано за остър анафилактичен шок. Ако се появят такива реакции, те могат да се проявят по всяко време в хода на лечението, алопуринол трябва да бъде спрян *незабавно и за постоянно*.

Кортикостероидите може да са от полза за преодоляването на кожните реакции на свръхчувствителност. При генерализирани реакции на свръхчувствителност, обикновено е било налице подлежащо бъбречно и/или чернодробно заболяване, особено при фатален изход.

Много рядко след биопсия на генерализирана лимфаденопатия е била описвана ангиоимунобластна лимфаденопатия. Тя изглежда обратима при спиране на алопуринол.

#### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Много редки: захарен диабет, хиперлипидемия.

#### **Психиатрични нарушения**

Много редки: депресия.

#### **Нарушения на нервната система**

Много редки: кома, парализа, атаксия, невропатия, парестезия, сомнолентност, главоболие, извратен вкус.

#### **Нарушения на окото**

Много редки: катаракта, зрителни нарушения, макуларни промени.

#### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Много редки: вертиго.

#### **Сърдечни нарушения**

Много редки: ангина, брадикардия.

#### **Съдови нарушения**

Много редки: хипертония.

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Нечести: повръщане, гадене, диария.



Много редки: рецидивираща хематемеза, стеаторея, стоматит, променен ритъм на дефекация. В ранни клинични изпитвания е било съобщавано за гадене и повръщане. За по-добра поносимост от страна на стомашно-чревния тракт е препоръчително алопуринол да се приема след хранене.

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Нечести: безсимптомно повишаване на чернодробните функционални изследвания.

Редки: хепатит (включително чернодробна некроза и грануломатозен хепатит).

Чернодробна недостатъчност е била докладвана без изявени доказателства за по-генерализарана свръхчувствителност.

#### **Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

Чести: обрив.

Много редки: ангиоедем, фиксиран лекарствен еритем, алоpecia, обезцветяване на косата.

Кожните реакции са най-чести и биха могли да се проявят по всяко време на лечението. Те могат да бъдат макулопапуларен пруритус, понякога скаларен, понякога сърбящ и рядко ексфолиативен. Алопуринол трябва да се спре *незабавно* при поява на такава реакция. След възстановяване от леките реакции е допустимо, ако се налага да се започне отново лечение с алопуринол в ниски дози (напр. 50 mg/дневно), които постепенно да се повишават. Ако обривът рецидивира, алопуринол трябва да бъде *трайно* спрян, тъй като могат да се появят по-тежки прояви на реакция на свръхчувствителност (вижте *Нарушения на имунната система*). Било е съобщено за поява на ангиоедем с или без признаци и симптоми на по-генерализирани реакции на свръхчувствителност.

#### **Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан**

Много редки: мускулна болка.

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Редки: уролитиаза.

Много редки: хематурия, уремия.

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Много редки: мъжки инфертилитет, еректилна дисфункция, гинекомастия.

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Много редки: оток, обща отпадналост, астения, повишена температура.

Съобщено е, че повишената температура се появява с или без признаци и симптоми на по-генерализирана реакция на свръхчувствителност към алопуринол (вижте *Нарушения на имунната система*).

### **4.9 Предозиране**

Било е съобщено за поглъщане на до 22,5 g алопуринол без прояви на нежелани ефекти. Симптомите и признаците включват гадене, повръщане, диария и световъртеж и са докладвани при пациент, който е погълнал 20 g алопуринол. Същият се е възстановил след прилагане на общи поддържащи мерки. Масивната абсорбция на алопуринол може да доведе до значително инхибиране на ксантин оксидазната активност, което не се очаква да има непредвидени ефекти, освен ако не е повлияно от съпътстваща терапия, особено със 6-меркаптопурин и/или азатиоприн. За да се подобри екскрецията на алопуринол и неговите метаболити е необходима адекватна хидратация за поддържане на оптимална диуреза. Ако се прецени за необходимо, може да се използва и хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Препарати инхибиращи производството на пикочна киселина

АТС код: M04A A01



Алопуринол е ксантин оксидазен инхибитор. Алопуринол и неговия главен метаболит оксипуринол, понижават нивото на пикочна киселина в плазмата и урината като инхибират ксантин оксидазата, ензимът който катализира оксидацията на хипоксантин до ксантин и на ксантин до пикочна киселина. Допълнително към инхибирането на пуриновия катаболизъм при някои, но не при всички пациенти с хиперурикемия, се потиска пуриновата синтеза *de novo* посредством инхибиране на обратната връзка на хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазата. Други метаболити на алопуринол включват алопуринол рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Алопуринол е активен при перорално приложение и се абсорбира бързо от горните отдели на стомашно-чревния тракт. Изпитвания са установили, че алопуринол се намира в кръвта 30-60 минути след приложение. Изчислената бионаличност варира от 67% до 90%. Пиковите плазмени нива на алопуринол обикновено се наблюдават приблизително 1,5 часа след перорално приложение на алопуринол, но спадат бързо и той се открива в незначителни количества след 6-тия час. Пиковите нива на оксипуринол обикновено се наблюдават 3-5 часа след перорално приложение на алопуринол и са доста по-трайни.

Алопуринол се свързва в незначителна степен с плазмените протеини и поради това вариациите в свързването с протеин не се считат за значими след очистване. Явният обем на разпределение на алопуринол е приблизително 1,6 L/kg, което предполага относително голямо разпределение в тъканите. Тъканните концентрации на алопуринол не са били докладвани при хора, но е вероятно алопуринол и оксипуринол да се намират в най-високи концентрации в черния дроб и тънкочревната лигавица, където активността на ксантин оксидазата е висока.

Приблизително 20% от приетия алопуринол се екскретира в изпражненията в рамките на 48-72 часа. Елиминирането на алопуринол става главно чрез метаболитно превръщане в оксипуринол от ксантин оксидазата и алдехид оксидазата, като по-малко от 10% от непромененото лекарство се екскретира в урината. Алопуринол има плазмен полуживот от около 1 до 2 часа.

Оксипуринол е по-слаб инхибитор на ксантин оксидазата от алопуринол, но плазмения полуживот на оксипуринол е много по-дълъг. Изчислен е период от 13 до 30 часа при хора. Поради това ефективното инхибиране на ксантин оксидазата се поддържа за повече от 24-часов период с еднократна дневна доза алопуринол. Пациентите с нормална бъбречна функция ще акумулират постепенно оксипуринол до достигане на неговата стабилна плазмена концентрация. Такива пациенти, приемащи 300 mg алопуринол дневно, обикновено имат плазмени концентрации на оксипуринол от 5-10 mg/l.

Оксипуринол се елиминира непроменен с урината, но притежава дълъг елиминационен полуживот, тъй като подлежи на тубулна реабсорбция. Докладваните стойности на елиминационен полуживот варират в диапазона от 13,6 часа до 29 часа. Големите различия в тези стойности може да се дължат на вариации в дизайна на изпитванията и/или креатининовия клирънс на пациентите.

### Фармакокинетика при пациенти с увредена бъбречна функция.

Клирънсът на алопуринол и оксипуринол значително намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция и водят до по-високи плазмени нива при хронична терапия. Пациентите с увредена бъбречна функция, при които стойностите на креатининовия клирънс са били между 10 и 20 ml/min, са показали плазмени концентрации на оксипуринол от приблизително 30 mg/L след продължително приложение на 300 mg алопуринол дневно. Това е приблизително концентрацията, която би била достигната с дози от 600 mg при хора с нормална бъбречна функция. Затова при пациенти с увредена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозите на алопуринол.

### Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст.

Не съществува вероятност кинетиката на лекарството да се промени от друго, освен от намаляване на бъбречната функция (вижте Фармакокинетика при пациенти с увредена бъбречна функция).





## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Тератогенност

В изпитване, при което мишки са получавали интраперитонеални дози от 50 или 100 mg/kg, на 10-тия или 13-тия ден от бременността са установени аномалии при фетусите, макар че подобно изпитване при плъхове в дози от 120 mg/kg на ден 12-ти от бременността не е констатирало аномалии. Широкообхватни изпитвания на високи перорални дози алопуринол при мишки до 100 mg/kg дневно, плъхове до 200 mg/kg дневно и зайци до 150 mg/kg дневно по време на 8-ми до 16-ти ден от бременността, не са показали тератогенни ефекти.

Едно *in vitro* изпитване използвало клетъчна култура от фетални миши слюнчени жлези за откриване на ембриотоксичност е показало, че не се очаква алопуринол да причини ембриотоксичност без да причини токсични прояви у майката.

В изпитвания при животни, дългосрочното приложение на високи дози алопуринол е довело до образуването на ксантинови преципитати (уролитиаза), които от своя страна са довели до морфологични промени в уриниферните органи.

Не са налични допълнителни неклинични данни, които да се приемат за релевантни по отношение на клиничната безопасност, извън онези включени в другите раздели на КХП.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Царевично нишесте  
Прахообразна целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Натриев лаурилсулфат  
Повидон К30  
Магнезиев стеарат (Е470b)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PVdC/Алуминиеви блистери. Опаковки от:

Алодагра 100 mg таблетки: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 и 500 таблетки и болнична опаковка по 50 таблетки.

Алодагра 200 mg таблетки: 20, 28, 30, 50, 60 и 100 таблетки и болнична опаковка по 50 таблетки.

Алодагра 300 mg таблетки: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 и 500 таблетки и болнична опаковка по 50 таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него, трябва да се унищожат в съответствие с местните законови изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет. 1  
София 1124  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2010

