

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Allopurinol Accord 100 mg tabletes

Allopurinol Accord 300 mg tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 100 mg allopurinola (*allopurinolum*).

Katra tablete satur 300 mg allopurinola (*allopurinolum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katra 100 mg tablete satur 33 mg laktozes (monohidrāta veidā);

katra 300 mg tablete satur 99 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

**100 mg tabletes:** balta vai gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta, neapvalkota tablete aptuveni 8 mm diametrā ar iespiestu uzrakstu "AW" vienā pusē un gludu otru pusi.

**300 mg tabletes:** balta vai gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta, neapvalkota tablete ar slīpām malām, aptuveni 11,2 mm diametrā ar iespiestu uzrakstu "AX" vienā pusē un gludu otru pusi.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Allopurinol Accord ir paredzēts lietot, lai samazinātu urātu/urīnskābes veidošanos, ja konstatēti stāvokļi ar urātu/urīnskābes izgulsnēšanos (piemēram, podagras artrīts, podagras mezgli jeb tofi ādā, nierakmeņu slimība) vai pastāv klīniskais risks (piemēram, ļaundabīgu audzēju ārstēšana, kas var izraisīt akūtu urīnskābes nefropātiju).

Galvenie klīniskie stāvokļi, kuru gadījumā var notikt urātu/urīnskābes izgulsnēšanās:

- idiopātiska podagra;
- urīnskābes akmeņi;
- akūta urīnskābes nefropātija;
- neoplastiska slimība un mieloproliferatīva slimība ar augstu šūnu populācijas atjaunošanās intensitāti, kuras gadījumā urātu līmenis var strauji pieaugt spontāni vai pēc citotoksiskas terapijas;
- noteikta veida enzīmu darbības traucējumi, kas var izraisīt pārmērīgu urīnskābes sāļu veidošanos, piemēram:
  - hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes darbības traucējumi, ieskaitot Leša-Nīhana sindromu;
  - glikozes-6-fosfatāzes darbības traucējumi, ieskaitot glikogēna uzkrāšanās slimību;
  - fosforibozilpirofosfāta sintetāzes darbības traucējumi;
  - fosforibozilpirofosfāta amidotransferāzes darbības traucējumi;

- adenīna fosforiboziltransferāzes darbības traucējumi;

Allopurinol Accord ir paredzēts lietot 2, 8-dihidroksiadenīna (2, 8-DHA) nierakmeņu ārstēšanai saistībā ar adenīna fosforiboziltransferāzes darbības traucējumiem.

Allopurinol Accord ir paredzēts lietot recidivējošu jauktu kalcija oksalāta nierakmeņu ārstēšanai hiperurikozūrijas gadījumā, kad šķidruma uzņemšanas, uztura un citi līdzīgi profilaktiski pasākumi ir izrādījušies neefektīvi.

Bērni un pusaudži

- Dažādas izcelsmes sekundāra hiperurikēmija.
- Urīnskābes nefropātija leikozes ārstēšanas laikā.
- Iedzimti enzīmu deficīta traucējumi, Leša-Nīhana sindroms (daļējs vai pilnīgs hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes deficīts) un adenīna fosforiboziltransferāzes deficīts.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

#### *Pieaugušie*

Lai mazinātu nevēlamo blakusparādību risku, jāsāk lietot mazas Allopurinol Accord devas, piemēram, 100 mg dienā un devu var palielināt tikai tad, ja seruma urātu līmeņa atbildes reakcija ir neapmierinoša. Papildu uzmanība jāpievērš pavājinātas nieru darbības gadījumā (skatīt sadaļu „Nieru darbības traucējumi” 4.2. apakšpunktā). Ieteicams izmantot šādas dozēšanas shēmas:

no 100 līdz 200 mg dienā vieglos gadījumos;  
no 300 līdz 600 mg dienā vidēji smagos gadījumos;  
no 700 līdz 900 mg dienā smagos gadījumos.

Lai mazinātu nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā, devas, kas pārsniedz 300 mg, jālieto dalītās devās, kas nekad nepārsniedz 300 mg. Ja nepieciešama devu pielāgošana ķermeņa masai (mg/kg), ieteicamā deva ir no 2 līdz 10 mg/kg ķermeņa masas dienā.

#### *Ieteikumi novērošanai*

Deva jāpielāgo, kontrolējot seruma urātu koncentrāciju un urīna urātu/urīnskābes līmeni atbilstošos intervālos.

#### *Īpašas populācijas*

##### *Gados vecāki cilvēki*

Ja nav specifiskas informācijas, jālieto mazākā deva, kas spēj pietiekami pazemināt urātu līmeni. Īpaša uzmanība jāpievērš norādījumiem sadaļā „Nieru darbības traucējumi” 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Tā kā allopurinols un tā metabolīti tiek izvadīti caur nierēm, nieru darbības traucējumi var izraisīt allopurinola un/vai tā metabolītu uzkrāšanos un no tā izrietošu plazmas eliminācijas pusperioda pagarināšanos.

Turpmāk redzamā tabula var būt noderīga kā devu ieteikums pieaugušajiem:

|                                                                      |                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <u> kreatinīna klīrenss (normāls rādītājs no 60 līdz 120 ml/min)</u> | <u>deva pavājinātas nieru darbības gadījumā</u> |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|

>20 ml/min  
10 līdz 20 ml/min  
<10 ml/min

parastā deva  
no 100 līdz 200 mg dienā  
100 mg dienā vai garāki dozēšanas intervāli

Ja pieejamas ierīces oksipurinola koncentrācijas plazmā noteikšanai, deva jāpielāgo tā, lai oksipurinola līmenis plazmā nepārsniegtu 100 mikromolus litrā (15,2 mg/l).

Allopurinols un tā metabolīti tiek izvadīti ar hemodialīzi. Ja hemodialīze tiek veikta divas līdz trīs reizes nedēļā, jāapsver alternatīva dozēšanas shēma ar 300 – 400 mg allopurinola uzreiz pēc katra dialīzes seansa, starplaikos nelietojot.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina deva. Terapijas sākumā ieteicams veikt periodiskas aknu darbības pārbaudes.

*Slimību ar pastiprinātu urīnskābes metabolismu, piemēram, jaunveidojumu, Leša-Nīhana sindroma, ārstēšana*

Jālieto mazākā ieteicamā allopurinola dozēšanas shēmas deva.

Ja urātu nefropātijas vai citas patoloģijas rezultātā pasliktinājusies nieru darbība, sekojiet norādījumiem, kas sniegti sadaļā „*Nieru darbības traucējumi*” 4.2. apakšpunktā.

Šie pasākumi var samazināt ksantīna un/vai oksipurinola izgulsnēšanos, kas var sarežģīt klīnisko stāvokli. Skatīt arī 4.5. un 4.8. apakšpunktu.

#### *Pediatriskā populācija*

Bērni un pusaudži, kas jaunāki par 15 gadiem: 10 – 20 mg/kg ķermeņa masas dienā līdz pat maksimālajai devai – 400 mg dienā, sadalot trīs dalītās devās. Nepieciešamība lietot bērniem ir reta, izņemot ļaundabīgas slimības (īpaši leikozes) un noteiktu enzīmu traucējumu, piemēram, Leša-Nīhana sindroma, gadījumos.

#### Lietošanas veids

Allopurinol Accord ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes ir ieteicams lietot iekšķīgi pēc ēšanas, lai labvēlīgi ietekmētu panesību kuņģa-zarnu traktā. Ja dienas deva pārsniedz 300 mg, piemērotāks varētu būt dalītās devas režīms (skatīt sadaļu par devām).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Paaugstinātas jutības sindroms, Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN):*

paaugstinātas jutības reakcijas allopurinola lietošanas laikā var izpausties dažādos veidos, ieskaitot makulopapulāru eksantēmu, paaugstinātas jutības sindromu (zināmu arī kā DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN). Šīs reakcijas ir klīniskas diagnozes un to rašanās ir pamats lēmuma pieņemšanai. Ja šādas reakcijas rodas terapijas laikā jebkurā brīdī, allopurinola lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti ar paaugstinātas jutības sindromu un SDŽS/TEN atkārtota lietošana nav pieļaujama. Ādas paaugstinātas jutības reakciju novēršanai var būt

lietderīgi izmantot kortikosteroīdus. (Skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības” – “Imūnās sistēmas traucējumi” un „Ādas un zemādas audu bojājumi”).

#### *HLA-B\*5801 alēle:*

ir pierādīts, ka HLA-B\*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma un SDŽS/TEN attīstību. HLA-B \* 5801 alēles biežums dažādu etnisko grupu vidū ir ļoti atšķirīgs: līdz 20% Han Ķīnas iedzīvotāju vidū, 8-15% Taizemes iedzīvotāju vidū, 12% Korejas iedzīvotāju vidū un 1-2% Japānas vai Eiropas izcelsmes iedzīvotāju vidū. Pirms allopurinola terapijas sākšanas pacientu apakšgrupās, kurās ir zināms, ka šīs alēles izplatība ir augsta, jāapsver HLA-B\*5801 skrīnings. Hroniska nieru slimība var papildus palielināt risku šiem pacientiem. Gadījumos, ja nav pieejama HLA-B\*5801 genotipa noteikšana pacientiem ar Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmi, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovērtē un jāapsver, vai paredzamais ieguvums atsver iespējamo paaugstinātos riskus. Genotipēšanas izmantošana citās pacientu populācijās nav noteikta. Ja ir zināms, ka pacientiem ir HLA-B\*5801 genotips (it īpaši Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes), allopurinola lietošanu nedrīkst uzsākt, izņemot, ja nav citu pamatotu terapeitisku risinājumu un paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SDŽS/TEN pazīmēm, un pacients ir jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu pēc pirmo simptomu parādīšanās.

Pacientiem, kuriem nav HLA-B \*5801 alēle, neatkarīgi no to etniskās izcelsmes tomēr var rasties SDŽS/TEN.

#### *Nieru vai aknu darbības traucējumi:*

pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem jālieto samazinātas devas. Pacientiem, kuri lieto zāles hipertensijas vai sirds mazspējas ārstēšanai, piemēram, diurētiskos līdzekļus vai ACE inhibitorus, var būt arī nieru darbības traucējumi, tāpēc šiem pacientiem allopurinols jālieto piesardzīgi.

Ja pacientam ir hiperurikēmija un/vai hiperurikozūrija, pirms citotoksiskās terapijas sākšanas to ieteicams korigēt ar Allopurinol Accord. Ir svarīgi nodrošināt pietiekamu hidratāciju, lai uzturētu optimālu diurēzi un sārminātu urīnu, un pastiprinātu urīna urātu/urīnskābes šķīdību.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un vienlaicīgi lietojot diurētisku līdzekli, īpaši tiazīdus, var pieaugt allopurinola izraisīts SDŽS/TEN attīstīšanās risks, un citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risks.

#### *Asimptomātiska hiperurikēmija:*

asimptomātiska hiperurikēmija pati par sevi parasti netiek uzskatīta par indikāciju allopurinola lietošanai. Šo stāvokli var novērst uztura un šķidruma lietošanas maiņa un pamatcēloņa ārstēšana.

#### *Akūta podagras lēkme:*

allopurinolu nedrīkst sākt lietot, pirms nav pilnībā pārgājusi akūta podagras lēkme, jo tā lietošana var veicināt nākamo lēkmi.

Lietojot allopurinolu, tāpat kā ar urikozuriskajiem līdzekļiem terapijas sākumā var rasties akūta podagras artrīta lēkme. Tāpēc terapijas sākumā vismaz 1 mēnesi ieteicams profilaktiski ordinēt piemērotu pretiekaisuma līdzekli vai kolhicīnu. Sīkāka informācija par piemēroto devu, piesardzību un brīdinājumiem atrodama literatūrā.

Ja pacientiem allopurinola lietošanas laikā attīstās akūta lēkme, ārstēšana jāturpina, nemainot devu, un akūta lēkme ir jāārstē ar piemērotiem pretiekaisuma līdzekļiem.

#### *Ksantīna izgulsnēšanās:*

Ja urātu veidošanās ir būtiski palielināta (piemēram, ļaundabīga slimība un tās terapija, Leša-Nīhana sindroms), ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var paaugstināties tik lielā mērā, ka tas var sākt izgulsnēties urīnceļos. Šo risku var samazināt ar pietiekamu hidratāciju, lai panāktu optimālu urīna atšķaidījumu.

#### *Ietekme uz urīnskābes nierakmeņiem:*

atbilstoša terapija ar allopurinolu šķīdinās lielus urīnskābes akmeņus nierēs blāzīnā, radot iespējamu ietekmi uz urīnvadu.

#### *Vairogdziedzera darbības traucējumi:*

ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā tika novērots palielināts TSH līmenis ( $>5,5 \mu\text{SV/ml}$ ) pacientiem, kuri ilgstoši lietoja allopurinolu (5,8%). Lietojot Allopurinol Accord pacientiem ar vairogdziedzera darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

#### *Laktoze:*

šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### *6-merkaptopurīns un azatioprīns:*

azatioprīns tiek metabolizēts līdz 6-merkaptopurīnam, ko inaktivē ar ksantīna oksidāzes iedarbību. Ja 6-merkaptopurīns vai azatioprīns tiek lietots vienlaicīgi ar allopurinolu, jālieto tikai viena ceturtdaļa no parastās 6-merkaptopurīna vai azatioprīna devas, jo ksantīna oksidāzes inhibīcija pagarinās to darbību.

#### *Vidarabīns (adenīna arabinozīds):*

pierādīts, ka allopurinola klātbūtnē vidarabīna eliminācijas pusperiods plazmā pagarinās. Ja abas šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi, pastiprināta uzmanība jāpievērš toksiskas ietekmes atklāšanai.

#### *Salicilāti un urīkozūriskie līdzekļi:*

galvenais allopurinola metabolīts oksipurīns ir terapeitiski aktīvs un līdzīgi kā urāti, tas izdalās caur nierēm. Zāles ar urīkozūrisku iedarbību, piemēram, probenecīds vai lielas salicilātu devas, var paaugstināt oksipurīna izdalīšanos. Tas var pazemināt allopurinola terapeitisko aktivitāti, tomēr katrs gadījums jāizvērtē individuāli.

#### *Hlorpropamīds:*

pacientiem ar pavājinātu nieru darbību allopurinola lietošana vienlaicīgi ar hlorpropamīdu var paaugstināt pagarinātas hipoglikēmiskās aktivitātes risku, jo allopurinols un hlorpropamīds konkurējoši izdalās caur nieru kanāliņiem.

#### *Kumarīna grupas antikoagulantī:*

retos gadījumos saņemti ziņojumi par varfarīna vai citu kumarīna grupas antikoagulantu darbības pastiprināšanos, lietojot vienlaicīgi ar allopurinolu, tāpēc visi pacienti, kuri lieto antikoagulantus, rūpīgi jānovēro.

#### *Fenitoīns:*

allopurinols var aizkavēt fenitoīna oksidāciju aknās, taču šīs ietekmes klīniskā nozīme nav pierādīta.

#### *Teofilīns:*

ziņots par teofilīna metabolisma kavēšanu. Šīs mijiedarbības mehānismu var skaidrot ar ksantīna oksidāzes iesaistīšanos teofilīna biotransformācijas procesā cilvēkam. Pacientiem, kuri sāk lietot allopurinolu vai palielina tā devu, jākontrolē teofilīna līmenis.

#### *Ampicilīns/amoksicilīns:*

ziņots, ka pacientiem, kuri lieto ampicilīnu vai amoksicilīnu vienlaicīgi ar allopurinolu, biežāk radās ādas izsitumi, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelieto abas šīs zāles. Ziņotās sakarības cēlonis nav noteikts. Tomēr, pacientiem, kas lieto allopurinolu, kad vien iespējams, iesaka izvēlēties ampicilīnam un amoksicilīnam alternatīvas zāles.

#### *Citostatiski līdzekļi:*

lietojot vienlaicīgi allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskrazijas rodas biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek lietotas vienas. Šī iemesla dēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.

#### *Ciklosporīns:*

ziņojumi liecina par to, ka allopurinola vienlaicīga lietošana var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā. Lietojot abas šīs zāles vienlaicīgi, jāņem vērā paaugstināts ciklosporīna toksicitātes risks.

#### *Didanozīns:*

veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar HIV, kuri saņēma didanozīnu, maksimālā didanozīna plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) un zemlīknes laukums (AUC), lietojot vienlaicīgi ar allopurinolu (300 mg dienā), bija aptuveni divas reizes lielāks; terminālais eliminācijas pusperiods nemainījās. Tādēļ, lietojot kopā ar allopurinolu, var būt nepieciešama didanozīna devas samazināšana.

#### *Diurētiskie līdzekļi:*

ziņots par allopurinola un furosemīda mijiedarbību, kas izraisa paaugstinātu urātu koncentrāciju serumā un oksipurinola koncentrāciju plazmā.

Ziņots par palielinātu paaugstinātas jutības risku, lietojot allopurinolu kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, īpaši tiazīdiem, galvenokārt nieru darbības traucējumu gadījumā.

#### *Angiotenzīnu konvērtējošā enzīma (AKE) inhibitori:*

ziņots par palielinātu paaugstinātas jutības risku, ja allopurinolu lieto kopā ar AKE inhibitoriem, īpaši nieru darbības traucējumu gadījumā.

#### *Alumīnija hidroksīds:*

ja vienlaicīgi tiek lietots alumīnija hidroksīds, allopurinola efektivitāte var samazināties. Starp abu zāļu lietošanu jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par allopurinola lietošanas drošumu grūtniecības laikā cilvēkiem, lai arī tas daudzus gadus ir plaši lietots bez acīmredzamām negatīvām sekām. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem iegūti rezultāti uzrāda teratogenitāti vienā pētījumā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Allopurinolu grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja nav pieejama drošāka alternatīva, kā arī tad, ja slimība pati par sevi ietver risku mātei un nedzimušajam bērnam.

##### Barošana ar krūti

Allopurinols un tā metabolīts oksipurinols izdalās cilvēka krūts pienā. Ir pierādīts, ka sievietēm, kuras lieto allopurinolu 300 mg dienā, pienā ir 1,4 mg/l allopurinola un 53,7 mg/l oksipurinola koncentrācija. Tomēr nav datu par allopurinola vai tā metabolītu ietekmi uz zīdaini. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

##### Fertilitāte

Nav pietiekamu datu par allopurinola ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tā kā pacientiem, kuri saņem allopurinolu, novērotas tādas nevēlamas blakusparādības kā miegainība, vertigo un ataksija, pacientiem pirms transportlīdzekļa vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai dalības bīstamās aktivitātēs ir jāievēro piesardzība, kamēr nav iegūta pārlicība, ka allopurinols negatīvi neietekmē viņu spējas.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Par šīm zālēm nav pieejami mūsdienīgi klīniskie dati, kas būtu lietojami nevēlamo blakusparādību biežuma noteikšanas atbalstam. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums var mainīties atkarībā no lietotās devas un vienlaicīgi lietotiem citiem terapijas līdzekļiem.

Nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas zemāk ir aprēķinātas: vairumam nevēlamo blakusparādību piemēroti dati biežuma aprēķināšanai nav pieejami. Nevēlamās blakusparādības, kas tika konstatētas pēcreģistrācijas novērtēšanas laikā, tika uzskatītas par retām vai ļoti retām. Tās ir sakārtotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );

bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ );

reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ );

ļoti reti ( $< 1/10\,000$ );

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar allopurinola lietošanu vispārējā ārstētā populācijā ir reti sastopamas un, galvenokārt, maznozīmīgas. Nieru un/vai aknu darbības traucējumu gadījumā nevēlamo blakusparādību sastopamība ir lielāka.

#### **1. Tabula. Nevēlamu blakusparādību apkopojums tabulas veidā.**

| Orgānu sistēmu klase                     | Biežums    | Nevēlamā blakusparādība                            |
|------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas               | Ļoti reti  | Furunkuls                                          |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Ļoti reti  | Agranulocitoze <sup>1</sup>                        |
|                                          |            | Granulocitoze                                      |
|                                          |            | Aplastiskā anēmija <sup>1</sup>                    |
|                                          |            | Trombocitopēnija <sup>1</sup>                      |
|                                          |            | Leikopēnija                                        |
|                                          |            | Leikocitoze                                        |
|                                          |            | Eozinofīlija                                       |
|                                          |            | Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija              |
| Imūnās sistēmas traucējumi               | Retāk      | Paaugstināta jutība <sup>2</sup>                   |
|                                          | Ļoti reti  | Angioimūnblastiskā T šūnu limfoma <sup>3</sup>     |
|                                          |            | Anafilaktiska reakcija                             |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi         | Ļoti reti  | Cukura diabēts                                     |
|                                          |            | Hiperlipidēmija                                    |
| Psihiskie traucējumi                     | Ļoti reti  | Depresija                                          |
| Nervu sistēmas traucējumi                | Ļoti reti  | Koma                                               |
|                                          |            | Paralīze                                           |
|                                          |            | Ataksija                                           |
|                                          |            | Perifēra neiropātija                               |
|                                          |            | Parestēzija                                        |
|                                          |            | Miegainība                                         |
|                                          |            | Galvassāpes                                        |
|                                          |            | Garšas sajūtas pārmaiņas                           |
|                                          | Nav zināmi | Aseptisks meningīts                                |
| Acu bojājumi                             | Ļoti reti  | Katarakta                                          |
|                                          |            | Redzes traucējumi                                  |
|                                          |            | Makulopātija                                       |
| Ausu un labirinta bojājumi               | Ļoti reti  | Vertigo                                            |
| Sirds funkcijas traucējumi               | Ļoti reti  | Stenokardija                                       |
|                                          |            | Bradikardija                                       |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi            | Ļoti reti  | Hipertensija                                       |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi            | Retāk      | Vemšana <sup>4</sup>                               |
|                                          |            | Slikta dūša <sup>4</sup>                           |
|                                          |            | Caureja                                            |
|                                          | Ļoti reti  | Asinaina vemšana                                   |
|                                          |            | Palielināts tauku saturs izkārnījumos (steatoreja) |
|                                          |            | Stomatīts                                          |

|                                                     |           |                                                                          |
|-----------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |           | Vēdera izejas paradumu pārmaiņas                                         |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi       | Retāk     | Aknu darbības rādītāju novirzes <sup>5</sup>                             |
|                                                     | Reti      | Hepatīts (ieskaitot aknu nekrozi un granulomatozu hepatītu) <sup>5</sup> |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | Bieži     | Izsitumi                                                                 |
|                                                     | Reti      | Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze <sup>6</sup>     |
|                                                     | Ļoti reti | Angioedēma <sup>7</sup>                                                  |
|                                                     |           | Zāļu izraisīti ādas izsitumi                                             |
|                                                     |           | Alopēcija                                                                |
|                                                     |           | Matu krāsas pārmaiņas                                                    |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | Ļoti reti | Muskuļu sāpes                                                            |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi            | Reti      | Urolitiāze                                                               |
|                                                     | Ļoti reti | Hematūrija                                                               |
|                                                     |           | Azotēmija                                                                |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | Ļoti reti | Vīriešu neauglība                                                        |
|                                                     |           | Erektīlā disfunkcija                                                     |
|                                                     |           | Ginekomastija                                                            |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti reti | Tūska                                                                    |
|                                                     |           | Nogurums                                                                 |
|                                                     |           | Astēnija                                                                 |
|                                                     |           | Pireksija <sup>8</sup>                                                   |
| Izmeklējumi                                         | Bieži     | Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis <sup>9</sup>    |

1. Ziņojumi par trombocitopēniju, agranulocitozi un aplastisko anēmiju saņemti ļoti reti, galvenokārt personām ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, kas pierāda, ka šīs pacientu grupas jānovēro īpaši rūpīgi.
2. Aizkavēti daudzu orgānu paaugstinātas jutības traucējumi (zināms kā paaugstinātas jutības sindroms jeb DRESS) ar drudzi, izsitumiem, vaskulītu, limfadenopātiju, pseidolinfomu, sāpēm locītavās, leikopēniju, eozinofiliju, hepatosplenomegāliju, aknu funkcijas testu rādītāju novirzēm no normas, žultsceļu anomāliju (intrahepatisko žultsceļu destrukcija un izzušana) dažādās kombinācijās. Var būt iesaistīti arī citi orgāni, piemēram, aknas, plaušas, nieres, aizkuņģa dziedzera, miokards un resnā zarna. Ja šādas reakcijas rodas (un tas var notikt ārstēšanās laikā jebkurā brīdī), allopurinola lietošana jāpārtrauc nekavējoties un pavisam. Pacientiem, kuriem ir paaugstinātas jutības sindroms un SDŽS/TEN, atkārtota šo zāļu lietošana nav pieļaujama. Ādas paaugstinātas jutības reakciju novēršanai var būt lietderīgi izmantot kortikosteroīdus. Ja ir attīstījušās vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas, nieru un/vai aknu bojājumi parasti ir bijuši sastopami īpaši tad, ja iznākums ir bijis letāls.
3. Pēc ģeneralizētas limfadenopātijas biopsijas angioimūnblastiskā limfadenopātija aprakstīta ļoti reti. Šķiet, ka pēc allopurinola pārtraukšanas tā ir atgriezeniska.
4. Agrīnos klīniskajos pētījumos tika ziņots par sliktu dūšu un vemšanu. Vēlākos ziņojumos norādīts, ka šī reakcija nav nopietna problēma, jo var tikt novērsta, lietojot allopurinolu pēc ēšanas.

5. Ziņots par aknu disfunkciju bez atklātiem ģeneralizētas paaugstinātas jutības reakcijas pierādījumiem.
6. Ādas reakcijas ir visbiežāk novērotās reakcijas un tās var parādīties lietošanas laikā jebkurā brīdī. Tā var būt nieze, makulopapulāri izsitumi, dažreiz ar zvīņošanu, dažreiz purpurveida, retos gadījumos eksfoliatīvi, kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (SDŽS/TEN). Ja šādas reakcijas rodas, allopurinola lietošana jāpārtrauc NEKAVĒJOTIES. Visaugstāko SDŽS/TEN vai citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risku novēro pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Vislabākos rezultātus šo reakciju novēršanā var sasniegt, ja tās savlaicīgi diagnosticē un pārtrauc jebkuru aizdomīgo zāļu lietošanu. Ja reakcijas bijušas vieglas, pēc to novēršanas nepieciešamības gadījumā var apsvērt allopurinola lietošanas atsākšanu mazā devā (piemēram, 50 mg dienā), to pakāpeniski paaugstinot. Ir pierādīts, ka HLA-B\*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma un SDŽS/TEN attīstību. Genotipa noteikšanas lietderība skrīninga nolūkos, lai pieņemtu lēmumu par ārstēšanu ar allopurinolu, nav noskaidrota. Ja izsitumi atjaunojas, allopurinola lietošana jāpārtrauc pilnībā, jo var rasties daudz smagākas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt sadaļu „Imūnās sistēmas traucējumi” 4.8. apakšpunktā). Ja nevar izslēgt SDŽS/TEN vai citas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, allopurinola lietošanu atsākt nedrīkst, jo pastāv smagu un pat letālu reakciju risks. Lēmuma pieņemšanas pamatā paliek SDŽS/TEN vai citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju diagnoze.
7. Ziņots par angioedēmas rašanos ar ģeneralizētākas paaugstinātas jutības reakcijas simptomiem un pazīmēm un bez tām.
8. Ziņots par drudzi ar ģeneralizētākas paaugstinātas jutības reakcijas uz allopurinolu simptomiem un pazīmēm un bez tām reakcijas (skatīt sadaļu „Imūnās sistēmas traucējumi” 4.8. apakšpunktā).
9. Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis attiecīgajos pētījumos nenorādīja par jebkādu ietekmi uz brīvā T4 līmeni, vai arī TSH līmenis liecināja par subklīnisku hipotireozi.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### *Simptomi un pazīmes:*

ziņots, ka pēc 22,5 g allopurinola lietošanas nevēlamās blakusparādības neradās. Ziņots, ka pacientam, kurš bija lietojis 20 g allopurinola, radās tādas pazīmes un simptomi kā slikta dūša, vemšana, caureja un reibonis. Pēc vispārējiem atbalsta pasākumiem pacients atveseļojās.

##### *Ārstēšana:*

masīva allopurinola uzsūkšanās var būtiski aizkavēt ksantīna oksidāzes aktivitāti, kam nevajadzētu izraisīt nevēlamu iedarbību, ja vien vienlaicīgi netiek lietotas tādas zāles kā 6-merkaptopurīns un/vai azatioprīns. Pietiekama šķidruma ievadīšana, lai uzturētu optimālu urīna izdalīšanos, veicina allopurinola un tā metabolītu izdalīšanos. Ja nepieciešams, var sākt hemodialīzi.

#### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

##### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanas inhibējoši līdzekļi

ATĶ kods: M04AA01

### Darbības mehānisms

Allopurinols ir ksantīna oksidāzes inhibitors. Allopurinols un tā galvenais metabolīts oksipurinols pazemina urīnskābes līmeni plazmā un urīnā, inhibējot ksantīna oksidāzi, enzīmu, kas katalizē hipoksantīna oksidāciju par ksantīnu un ksantīna oksidāciju par urīnskābi.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Dažiem, bet ne visiem pacientiem ar hiperurikēmiju, papildu purīna katabolisma inhibīcijai *de novo* purīna biosīnēze tiek nomākta, inhibējot hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzes atgriezenisko saiti. Citi allopurinola metabolīti ir allopurinola ribozīds un oksipurinola-7 ribozīds.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Allopurinols ir aktīvs, lietojot iekšķīgi, un ātri uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas. Pētījumos allopurinols noteikts asinīs 30-60 minūtes pēc devas lietošanas. Biopieejamības rādītāji ir robežās no 67 līdz 90%. Allopurinola maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta apmēram 1,5 stundas pēc iekšķīgas allopurinola lietošanas, bet tā strauji krītas un pēc 6 stundām ir tikko nosakāma. Oksipurinola maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta apmēram pēc 3-5 stundām pēc allopurinola iekšķīgas lietošanas un ir daudz noturīgāka.

### Izkliede

Allopurinols ļoti nedaudz saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc nav domājams, ka izmaiņas saistībā ar olbaltumvielām būtiski ietekmētu klīrensu. Allopurinola šķīstais izkliedes tilpums ir apmēram 1,6 l/kg, kas liecina par relatīvi plašu izkliedi audos. Nav ziņots par allopurinola koncentrāciju cilvēka audos, taču ļoti iespējams, ka allopurinols un oksipurinols visaugstākajā koncentrācijā būs atrodams aknās un zarnu gļotādā, kur ksantīna oksidāzes aktivitāte ir augsta.

### Biotransformācija

Galvenais allopurinola metabolīts ir oksipurinols. Citi allopurinola metabolīti ir allopurinola-ribozīds un oksipurinola-7- ribozīds..

### Izkliede

Apmēram 20% lietotā allopurinola izdalās ar fecēm. Allopurinola eliminācija notiek galvenokārt ar ksantīna oksidāzes un aldehīda oksidāzes starpniecību, metaboliski pārveidojoties par oksipurinolu; mazāk nekā 10% neizmainītu zāļu izdalās ar urīnu. Allopurinola eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 0,5 līdz 1,5 stundas.

Oksipurinols ir mazāk spēcīgs ksantīna oksidāzes inhibitors nekā allopurinols, bet tā eliminācijas pusperiods plazmā ir daudz garāks. Cilvēkam tas ir 13 līdz 30 stundas. Tāpēc efektīva ksantīna oksidāzes inhibīcija ilgāk par 24 stundām tiek uzturēta ar vienu allopurinola devu dienā. Pacientiem ar normālu nieru darbību oksipurinols pakāpeniski uzkrāsies, līdz tiks sasniegts stabils oksipurinola līdzsvara stāvoklis plazmā. Šādiem pacientiem, lietojot 300 mg allopurinola dienā, oksipurinola koncentrācija plazmā būs 5–10 mg/l.

Oksipurinols izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, tomēr tam ir garš eliminācijas pusperiods, jo tas reabsorbējas nieru kanāliņos. Ziņots par eliminācijas pusperioda rādītājiem robežās no 13,6 līdz 29

stundām. Pretrunīgos rādītājus var skaidrot ar atšķirībām pētījuma dizainā un/vai atšķirīgu pacientu kreatinīna klīrensu.

#### Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Allopurinola un oksipurinola klīrenss pacientiem ar pavājinātu nieru darbību ir būtiski samazināts, tāpēc ilgstošas lietošanas laikā allopurinola koncentrācija plazmā paaugstinās. Pacientiem ar nieru kreatinīna klīrensu 10 – 20 ml/min, kas ilgstoši lietoja 300 mg allopurinola dienā, oksipurinola koncentrācija plazmā bija apmēram 30 mg/litrā. Pacienti ar normālu nieru darbību šādu koncentrāciju sasniegtu, ilgstoši lietojot 600 mg alpurinola dienā. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāsamazina allopurinola deva.

#### Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem

Allopurinol kinētiku nevar ietekmēt nekas cits, kā tikai nieru funkcijas pasliktināšanās (skatīt *sadaļu „Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem”* 5.2. apakšpunktā).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### *Mutagenitāte:*

citogēnētiskie pētījumi liecina, ka allopurinols koncentrācijās līdz 100 mikrogramiem/ml *in vitro* un devās līdz 600 mg/dienā *in vivo* vidēji 40 mēnešu periodā, neinducē hromosomu aberācijas cilvēka asinsķermenīšos.

Allopurinols neveido nitrozo savienojumus *in vitro* vai arī neietekmē limfocītu transformāciju *in vitro*.

Bioķīmisko un citu citoloģisko izmeklējumu dati pārlicinoši uzrāda, ka allopurinolam nav kaitīgas ietekmes uz DNS nevienā šūnas attīstības cikla stadijā, un ka tas nav mutagēns.

#### *Kancerogenitāte:*

pelēm un žurkām, ko ārstēja ar allopurinolu līdz 2 gadu periodam, pierādījumi par kancerogenitāti nav novēroti.

#### *Teratogenitāte:*

Vienā pētījumā ar pelēm, kas 10. un 13. gestācijas dienā saņēma 50 vai 100 mg/kg intraperitoneāli, konstatēja augļa anomālijas, kamēr līdzīgā pētījumā žurkām, kas 12. gestācijas dienā saņēma 120 mg/kg, augļa anomālijas nekonstatēja. Plašos lielu devu pētījumos, kur peles (līdz 100 mg/kg/dienā), žurkas (līdz 200 mg/kg/dienā) un truši (līdz 150 mg/kg/dienā) no 8. līdz 16. gestācijas dienai saņēma lielas allopurinola devas, teratogēnisku efektu nekonstatēja.

*In vitro* embriotoksitātes pētījumā peļu augļa siekalu dziedzeru audu kultūrā konstatēja, ka nav sagaidāma allopurinola toksiska ietekme uz augli bez toksiskas ietekmes uz māti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts

Krospovidons, B tips  
Kukurūzas ciete  
Povidons K 30  
Magnija stearāts

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH-Al blisteris, kas satur 25, 28, 30, 50, 60, 90 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: {GGGG.DD.mēnesis}

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

01/2024