KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ÜRİKOLİZ® 300 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet 300 mg allopurinol içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli tabletler. Çentik yüzeysel bir çentik olup görsel amaçlıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
ÜRİKOLİZ, ürat/ürik asit birikiminin halihazırda mevcut olduğu (örn. gut artriti, deri tofüsü, nefrolitiyazis) veya tahmin edilebilir klinik bir risk olan (örn. potansiyel olarak akut ürik asit nefropatisine yol açan malignitenin tedavisi) rahatsızlıklarda ürat/ürik asit oluşumunun azaltılmasında endikedir. Ürat/ürik asit birikiminin meydana gelebileceği başlıca klinik rahatsızlıklar; idiyopatik gut, ürik asit litiyazisi, akut ürik asit nefropatisi, neoplastik hastalık ve yüksek hücre turnoverı olan myeloproliferatif hastalıklar, ürat seviyelerinin ya spontan olarak ya da sitotoksik tedaviyi takiben ortaya çıktığı bazı enzim bozuklukları, örneğin Lesch-Nyhan sendromu dahil hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz; glikojen depo hastalığı dahil glukoz-6-fosfataz, fosforibosilpirofosfat sentetaz, fosforibosilpirofosfat amidotransferaz, adenin fosforibosiltransferaz gibi aşırı ürat üretimine neden olan bazı enzim rahatsızlıklarıdır.

ÜRİKOLİZ, adenin fosforibosiltransferazın yetersiz aktivitesi ile ilişkili 2,8-dihidroksiadenin (2,8-DHA) böbrek taşlarının tedavisinde endikedir.

ÜRİKOLİZ sıvı ve diyet ve benzeri önlemlerin başarısız olduğu hallerde, hiperürikosürinin varlığında tekrarlayan karışık kalsiyum oksalat böbrek taşlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
ÜRİKOLİZ tedavisi advers reaksiyon riskinin azaltılması amacıyla 100 mg/gün gibi düşük bir dozda başlatılmalı ve sadece serum ürat yanıtının yeterli olmaması halinde arttırılmalıdır. Böbrek fonksiyonunun kötü olduğu hallerde ekstra bir özen gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Böbrek yetmezliği). Önerilen kullanım dozları şu şekildedir:

Hafif rahatsızlıklarda günde 100 ila 200 mg,
Orta şiddette rahatsızlıklarda günde 300 ila 600 mg,
Şiddetli rahatsızlıklarda günde 700 ila 900 mg.

Eğer vücut ağırlığının her kilosu için mg bazında dozaj gerekiyorsa, vücut ağırlığının her kilosu

için günlük 2 ila 10 mg bir dozaj kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:
ÜRİKOLİZ yemeklerden sonra günde bir kez oral olarak alınabilir. Özellikle yemekten sonra iyi tolere edilir. Eğer günlük doz 300 mg'ı aşar ve gastrointestinal intolerans görülürse, bölünmüş bir doz rejimi uygun olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Allopurinol ve metabolitleri böbrek tarafından atıldığından, bozulmuş böbrek fonksiyonu ilacın ve/veya metabolitlerinin tutulumuna ve sonuçta plazma yarı ömürlerinin uzamasına yol açabilir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde günde 100 mg'dan daha az ilaç kullanmak veya bir günden daha uzun aralıklar ile tekli 100 mg dozları kullanmak uygun olabilir. Eğer plazma oksipurinol konsantrasyonlarının takip edilmesi mümkünse, doz plazma oksipurinol seviyelerinin 100 mikromol/litrenin (15,2 mg/litre) altında muhafaza edileceği şekilde ayarlanmalıdır. Allopurinol ve metabolitleri böbrek diyalizi ile uzaklaştırılır. Eğer diyaliz haftada iki ila üç kez gerekiyorsa, aralarda hiç ilaç verilmeksizin her diyalizden hemen sonra 300-400 mg ÜRİKOLİZ şeklindeki alternatif bir dozaj programı göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır. Tedavinin erken aşamalarında düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonu testleri yapılması önerilir.

Neoplazi, Lesch-Nyhan sendromu gibi yüksek ürat yapım ve yıkılımına neden olan rahatsızlıkların tedavisi
Sitotoksik tedaviye başlamadan önce mevcut hiperürisemi ve/veya hiperürikozürinin ÜRİKOLİZ ile düzeltilmesi önerilir. Optimum diürezi muhafaza etmek için yeterli hidrasyon sağlamak ve üriner ürat/ürik asidin çözünürlüğünü artırmak üzere idrarın alkalileştirilmesini sağlamaya çalışmak önemlidir. ÜRİKOLİZ dozajı önerilen dozaj programının en düşük seviyesinde olmalıdır.

Eğer ürat nefropatisi veya başka bir patoloji böbrek fonksiyonunu bozmuşsa, Bölüm 4.2 Böbrek Yetmezliği'nde verilmiş olan tavsiyelere uyulmalıdır.

Bu adımlar klinik durumu karmaşık hale getiren ksantin ve/veya oksipurinol birikimi riskini azaltabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Takip Tavsiyeleri
Dozaj, serum ürat konsantrasyonları ve üriner ürat/ürik asit seviyelerinin uygun aralıklarla izlenmesi yoluyla ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
15 yaşın altındaki çocuklar: Günlük maksimum 400 mg'a kadar gün başına 10 ila 20 mg/kg vücut ağırlığı.
Çocuklarda kullanımı, malign rahatsızlıklar (özellikle lösemi) ve Lesch-Nyhan sendromu gibi bazı enzim rahatsızlıkları haricinde nadiren endikedir.

Geriyatrik popülasyon:
Özel verilerin yokluğunda, ürat seviyelerinde yeterli bir azalma sağlayan en düşük dozaj

kullanılmalıdır. Bölüm 4.2 Böbrek yetmezliği ve Bölüm 4.4'teki tavsiyelere özen gösterilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Daha önce allopurinol veya diğer ilaç bileşenlerine karşı ciddi reaksiyon gösteren hastalarda,
- Kreatinin klirensi 20 mL/dak. altında olan ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Vücut ağırlığı 45 kg'ın altında olan çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Son literatür tavsiyelerine göre, böbrek hasarının olmadığı ve diyet gerekliliklerinin karşılandığı durumlarda 535 mikromol/L'den (9 mg/100 mL'ye eşdeğer) az olan serum ürik asit seviyeleri için ilaç tedavisi gerekmemektedir. Yüksek pürin içeriğine sahip gıdalar (örn., timüs, böbrek, beyin, karaciğer, kalp ve dil gibi sakatat veya et özütü) ve alkol (özellikle ürik asit seviyelerini kuvvetli oranda artıran bir ribonükleosid olan guanosin ana kaynağı olan bira) tüketiminden kaçınılmalıdır.

Aşırı duyarlılık sendromu, SJS ve TEN

Yaşamı tehdit eden cilt reaksiyonları raporlanmıştır.

Allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, makulopapüler eksantem, aşırı duyarlılık sendromu (aynı zamanda DRESS olarak da bilinen) ve SJS/TEN de dahil olmak üzere çeşitli şekillerde görülebilir. Bu reaksiyonlar klinik tanılardır ve klinik belirtileri alınacak kararların temelini teşkil eder.

Hastalar, belirti ve semptomlar açısından bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları bakımından yakından takip edilmelidir. SJS/TEN meydana gelme riski tedavinin ilk haftalarında en yüksektir. Eğer bu tür reaksiyonlar tedavi esnasında herhangi bir anda görülürse, **allopurinol tedavisi derhal kesilmelidir.**

Erken teşhis ve şüphelenilen tıbbi ürünün derhal kesilmesi ile SJS ve TEN tedavisinde en iyi sonuçlar elde edilir. Tedavinin erken kesilmesi, daha iyi prognoz ile ilişkilidir.

Aşırı duyarlılık sendromu ve SJS/TEN olan hastalarda tekrar yükleme yapılmamalıdır. Kortikosteroidler derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarının giderilmesinde faydalı olabilir.

HLA-B*5801 alleli

HLA-B*5801 allelinin, allopurinol ile ilgili aşırı duyarlılık sendromu ve SJS/TEN gelişimi riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. HLA-B*5801 allelinin sıklığı etnik popülasyonlarda büyük farklılıklar göstermektedir: Han Çinli popülasyonda %20'ye kadar, Tayland kökenlilerle %8-15, Koreli popülasyonda %12 ve Japon veya Avrupa kökenli kişilerde %1-2. Bu allelin prevalansının yüksek olduğu bilinen hasta alt gruplarında allopurinol ile tedaviye başlamadan önce HLA-B*5801 taraması düşünülmelidir. Kronik böbrek hastalığı da bu hastalardaki riski ayrıca arttırabilmektedir. Han Çin, Tayland veya Kore kökenli hastalar için HLA-B*5801 genotiplemesi bulunmuyorsa, faydalar derinlemesine değerlendirilmeli ve tedaviye başlamadan önce olası daha yüksek risklerden ağır bastıkları kabul edilmelidir. Genotipleme kullanımı diğer hasta popülasyonlarında belirlenmemiştir. Eğer hasta (özellikle Han Çin, Tayland veya Kore kökenli olanlar için) bilinen bir HLA-B*5801 taşıyıcısı ise, allopurinol tedavisi başka makul terapötik seçenekler bulunmadığı ve faydaların risklerden üstün olduğu düşünülmedikçe başlatılmamalıdır. Aşırı duyarlılık sendromu veya SJS/TEN belirtilerine karşı çok dikkatli olunmalı ve hasta semptomlar ortaya çıkar çıkmaz tedaviyi derhal kesme gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir.

SJS/TEN etnik kökenleri ne olursa olsun HLA-B*5801 açısından negatif olan hastalarda yine de görülebilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği
Kronik böbrek yetmezliği ve özellikle tiyazidler başta olmak üzere eşzamanlı diüretik kullanımı olan hastalar allopurinol ile bağlantılı SJS/TEN de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi açısından daha fazla risk altındadır. Aşırı duyarlılık sendromu veya SJS/TEN belirtilerine karşı çok dikkatli olunmalı ve hasta semptomlar ortaya çıkar çıkmaz tedaviyi derhal ve kalıcı olarak kesme gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer veya böbrek yetmezliği
Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, önceden mevcut olan kan oluşum bozuklukları ile birlikte özellikle sıkı tıbbi takip gereklidir.
Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Örneğin diüretikler veya ADE inhibitörleri ile yüksek tansiyon veya kalp yetmezliği tedavisi görmekte olan hastalarda böbrek fonksiyonu eşzamanlı olarak bozulabilir ve allopurinol bu grupta dikkatle kullanılmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda başta tiyazidler olmak üzere diüretiklerle eşzamanlı allopurinol kullanımı, SJS/TEN dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişim riskinde artışa neden olabilir.

Asemptomatik hiperürisemi
Tek başına asemptomatik hiperürisemi genel olarak ÜRİKOLİZ kullanımı için bir endikasyon olarak kabul edilmez. Bu rahatsızlık altta yatan sebebin yönetimi ile birlikte sıvı alımı ve diyette yapılan değişiklikler ile düzeltilebilir.

Böbrek taşı veya gutun neden olduğu böbrek hasarında ürin çıkışı en az günde 2 L olmalıdır.

Akut gut atakları
Allopurinol tedavisi akut bir gut atağı tamamen iyileşene dek başlatılmamalıdır zira bu durumda başka ataklar tetiklenebilir.

ÜRİKOLİZ ile tedavinin erken aşamalarında, ürikozürik ajanlarla olduğu gibi, akut bir gut artrit atağı tetiklenebilir. Bu yüzden en azından bir ay boyunca uygun bir anti-enflamatuvar ajan veya kolşisin ile profilaksi uygulanması önerilmektedir. Uygun dozaj ile önlemler ve uyarılara dair detaylı bilgi için literatüre başvurulmalıdır.

Eğer allopurinol alan hastalarda akut ataklar gelişirse, akut atak uygun bir anti-enflamatuvar ajan ile tedavi edilirken tedavi aynı dozda sürdürülmelidir.

Ksantin birikimi
Malign hastalık ve tedavisi, Lesch-Nyhan sendromu gibi ürat oluşumu hızının çok arttığı durumlarda, idrardaki mutlak ksantin konsantrasyonu nadir durumlarda idrar yolunda birikime olanak sağlayacak kadar yükselebilir. Bu risk, yeterli hidratasyon ile optimal seyreltimi sağlamak suretiyle en aza indirilebilir.

Ürik asit böbrek taşı sıkışması
ÜRİKOLİZ ile yeterli tedavi büyük ürik asit böbrek pelvik taşlarının çözünmesine yol açarak

üreterde sıkışmaya neden olabilir.

Tiroid bozuklukları
Uzun süreli açık etiketli bir uzatma çalışmasında allopurinol (%5,8) ile uzun süreli tedavi gören hastalarda artan TSH değerleri (>5,5 mcIU/mL) gözlemlenmiştir. Allopurinol tiroid fonksiyonu bozuk hastalarda kullanılırken değişiklik olan hastalarda kullanıldığı hallerde dikkatli olunmalıdır.

Ölümcül vakalar bildirildiği için allopurinolün 6-merkaptopurin veya azatioprin ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

6-merkaptopürin ve azatiyoprin
Azatiyoprin, ksantin oksidazın etkisi ile etkisiz hale getirilen 6-merkaptopürine metabolize olur. 6-merkaptopürin veya azatioprin ÜRİKOLİZ, ksantin oksidaz inhibitürü ile eşzamanlı olarak verildiğinde, ksantin oksidaz inhibisyonu bunların aktivitelerini uzatacaktır. 6-merkaptopurin veya azatioprin, allopurinol ile eş zamanlı kullanıldığında, serum konsantrasyonları toksik seviyelere ulaşabilir ve bunun sonucunda yaşamı tehdit eden pansitopeni ve miyelosupresyon gelişebilir. Bu nedenle, allopurinolün 6-merkaptopurin veya azatioprin ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. 6-merkaptopurin veya azatioprin ile birlikte uygulanmasının klinik olarak gerekli olduğu tespit edilirse, doz, 6-merkaptopurin veya azatioprinin normal dozunun dörtte birine (%25) düşürülmeli ve sık hematolojik takip sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Hastalara kemik iliği baskılanmasının herhangi bir belirti veya semptomunu (açıklanamayan morarma veya kanama, boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Vidarabin (adanin arabinosid)
Kanıtlar vidarabinin yarı ömrünün allopurinolün varlığında arttığını göstermektedir. İki ürün eşzamanlı olarak kullanıldığında artan toksik etkilerin tanınması için özel dikkat gösterilmelidir.

Salisilatlar ve ürikozürik ajanlar
Allopurinolün başlıca metaboliti olan ve kendisi de terapötik olarak aktif olan oksipurinol böbrekler tarafından ürata benzer bir şekilde atılır. Bu yüzden, probenesid gibi ürikosürik aktivitesi olan ilaçlar veya büyük dozlarda salisilatlar oksipurinolun atılımını hızlandırabilir. Bu durum ÜRİKOLİZ'in terapötik aktivitesini azaltabilir ancak durumun önemi olgu bazında değerlendirilmelidir.

Klorpropamid
ÜRİKOLİZ böbrek fonksiyonunun kötü olduğu hallerde klorpropamid ile birlikte verilirse, allopurinol ve klorpropamid renal tübülde atılım için rekabet edebileceğinden uzamış hipoglisemik aktivite riskinde artış meydana gelebilir.

Kumarin antikoagülanlar
Allopurinol ile birlikte verildiklerinde varfarin ve diğer kumarin antikoagülanların artan etkisine dair nadir raporlar mevcuttur ve bu yüzden antikoagülan alan tüm hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Fenitoin
Allopurinol fenitoinin hepatik oksidasyonunu inhibe edebilse de bu durumun klinik açıdan önemi henüz gösterilmemiştir.

Teofilin
Teofilin metabolizmasının inhibisyonu bildirilmiştir. Etkileşim mekanizması insanlarda teofilinin biyolojik dönüşümünde rol oynayan ksantin oksidaz ile açıklanabilir. Teofilin seviyeleri allopurinol tedavisine başlayan veya doz artırılan hastalarda izlenmelidir.

Ampisilin/Amoksisilin
Allopurinol ile birlikte ampisilin veya amoksisilin alan hastalarda her iki ilacı almayan hastalara kıyasla ciltte döküntü sıklığında bir artış bildirilmiştir. Bildirilen bağlantının sebebi henüz belirlenememiştir. Ancak, allopurinol alan hastalarda eğer mümkünse ampisilin veya amoksisilinin bir alternatifinin kullanılması önerilmektedir.

Sitostatikler
Allopurinol ve sitostatiklerin (örn. siklofosfamid, doksorubisin, bleomisin, prokarbazin, alkil halojenitler) birlikte uygulanması ile kan diskrazileri bu etkin maddelerin tek başına verildiği hallerden daha sık görülebilmektedir.

Bu yüzden kan sayımı takibi düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Allopurinol ile siklofosfamid veya diğer sitotoksik ilaçların kullanıldığı neoplastik hastalığı olan hastalarda (lösemi hariç), kemik iliği baskılanması rapor edilmiştir. Bununla birlikte siklofosfamid, doksorubisin, bleomisin, prokarbazin ve/veya mekloroetamin (klormetin hidroklorür) ile tedavi edilen hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada allopurinolün söz konusu sitotoksik ajanların toksik reaksiyonunu artırmadığı görülmüştür.

Siklosporin
Raporlar siklosporinin plazma konsantrasyonunun allopurinol ile eşzamanlı tedavi esnasında artabileceğini düşündürmektedir. İlaçların aynı anda verilmesi halinde artan siklosporin toksisitesi olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Didanozin
Didanozin alan sağlıklı gönüllüler ve HIV hastalarında, plazma didanozin C_{maks} ve EAA değerleri eşzamanlı allopurinol tedavisi ile (günde 300 mg) terminal yarı ömrü etkilemeksizin yaklaşık iki katına çıkmıştır. Bu iki ilacın eşzamanlı olarak verilmesi genellikle önerilmemektedir. Eğer eşzamanlı kullanımdan kaçınmak mümkün değilse, didanozinin dozunun azaltılması gerekli olabilir ve hastalar yakından takip edilmelidir.

Diüretikler
Allopurinol ve furosemid arasında artan serum ürat ve plazma oksipurinol konsantrasyonlarında artışa neden olan bir etkileşim bildirilmiştir.

Allopurinol özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda tiyazidler başta olmak üzere diüretikler ile birlikte verildiğinde artan bir aşırı duyarlılık riski bildirilmiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü-enzim (ADE) inhibitörleri
Allopurinol özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri ile birlikte verildiğinde artan bir aşırı duyarlılık riski bildirilmiştir.

Alüminyum hidroksit
Alüminyum hidroksit gibi antiasitler eşzamanlı olarak alındığı hallerde allopurinolün etkisi azalabilmektedir. İki ilacın alınması arasında en az 3 saatlik bir ara olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
ÜRİKOLİZ'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Sadece daha güvenli bir alternatifi olmadıkça ve hastalığın anne veya doğmamış çocuk için riski daha fazla olmadıkça gebelikte kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Allopurinol ve metaboliti oksipurinol anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Günde 300 mg allopurinol alan bir kadının sütünde 1,4 mg/litre allopurinol ve 53,7 mg/litre oksipurinol konsantrasyonları olduğu görülmüştür. Ancak, allopurinol veya metabolitlerinin emziren bebekler üzerindeki etkilerine dair herhangi bir veri mevcut değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Allopurinol alan hastalarda somnolans, vertigo ve ataksi görülebildiği için, hastalar allopurinolün performans üzerinde kötü bir etkisi olmadığından emin olana dek araba veya makine kullanmadan veya tehlikeli faaliyetlere katılmadan önce dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Bu ürün için, istenmeyen etkilerin sıklığının belirlenmesine destek olarak kullanılabilecek modern klinik dokümantasyon bulunmamaktadır. İstenmeyen etkiler alınan doza bağlı olarak ve aynı zamanda diğer terapötik ajanlarla birlikte kombinasyon halinde verildiklerinde insidansları açısından farklılık gösterebilmektedir.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarına atanan sıklık kategorileri tahmindir: çoğu reaksiyon için, insidans hesaplaması için uygun veriler mevcut değildir. Pazarlama sonrası araştırma aracılığıyla tanımlanan advers ilaç reaksiyonlarının seyrek veya çok seyrek olduğu düşünülmüştür.

Tedavi başlangıcında bulantı gibi geçici gastrointestinal etkiler olabilir. Bu gibi şikayetler, ÜRİKOLİZ'in yemeklerle birlikte bol su ile alınması ve kısa bir süre doz azaltılıp sonrasında kademeli olarak artırılmasıyla ortadan kalkabilir.

En yaygın gözlenen yan etkiler, eritema, ürtiker ve kaşıntı olup allopurinol tedavisi boyunca herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve tedavinin acilen kesilmesini gerektirebilir.

Allopurinol tedavisinin başında reaktif gut atağı meydana gelebilir.

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.
Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Allopurinol ile ilişkili advers reaksiyonlar tedavi gören popülasyonda genel olarak seyrek ve çoğu önemsizdir. İnsidans böbrek ve/veya karaciğer rahatsızlığı olan durumlarda daha yüksektir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok seyrek: Fronküloz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Agranülositoz[1], aplastik anemi[1], trombositopeni[1], lökositopeni, lökositoz, granülositoz ve eozinofili gibi kan sayımındaki değişiklikler, eritroblastopeni (saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA))

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları[2] (DRESS)
Çok seyrek: Anjiyo-imünoblastik T-hücreli lenfoma[3], akut anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Diabetes mellitus, hiperlipidemi

Psikiyatrik hastalıklar
Çok seyrek: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Koma, paralizi, ataksi, periferik nöropati, parestezi, somnolans, baş ağrısı, tat almada bozukluk, vertigo,
Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Katarakt, görme bozuklukları, maküler değişiklikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Çok seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Çok seyrek: Anjina pektoris, bradikardi

Vasküler hastalıklar
Çok seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Çok seyrek: Anjina

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Bulantı[4], kusma[4], diyare
Çok seyrek: Hematemez, steatore, stomatit, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyonu testi[5]
Seyrek: Hepatit (hepatik nekroz ve granülamatöz hepatit dahil)[5]
Çok seyrek: Akut kolanjit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü
Seyrek: Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroz[6]
Çok seyrek: Anjiyoödem[7], ilaç erüpsiyonu, alopesi, saç rengi değişiklikleri
Bilinmiyor: Likenoid ilaç reaksiyonu

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Kas ağrıları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: Hematüri, azotemi, ksantin taşları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Jinekomasti, erektil disfonksiyon, erkekte infertilite

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok seyrek: Ödem, malazi, asteni, pireksi[8]

Araştırmalar
Yaygın: Kanda tiroid stimülan hormon artışı[9]

1 Özellikle bozulmuş böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonuna sahip kişilerde çok seyrek olarak trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi bildirilmiştir ki bu da bu hastalar grubunda özel bir dikkat gösterilmesi ihtiyacını pekiştirmektedir.

2 Çeşitli kombinasyonlarda meydana gelebilen, ateş, döküntü, vaskülit, lenfadenopati, psödolenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepato-splenomegali, anormal karaciğer fonksiyonu testleri ve kaybolan safra kanalı sendromu (intrahepatik safra kanallarının yıkımı ve kaybolması) ile birlikte gecikmiş çoklu-organ aşırı duyarlılık rahatsızlığı (aşırı duyarlılık sendromu veya DRESS olarak bilinen) görülmüştür. Diğer organlar da etkilenebilir (örn. karaciğer, akciğerler, pankreas, miyokart ve kalın bağırsak). Eğer bu tür reaksiyonlar tedavi esnasında herhangi bir anda görülürse, allopurinol tedavisi DERHAL VE KALICI OLARAK kesilmelidir.

Aşırı duyarlılık sendromu ve SJS/TEN olan hastalarda tekrar yükleme yapılmamalıdır. Kortikosteroidler derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarının giderilmesinde faydalı olabilir. Jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları oluştuğunda, özellikle de neticenin ölümcül olduğu hallerde böbrek ve/veya karaciğer rahatsızlığı genellikle mevcuttur.

3 Anjiyoimmunoblastik T-hücreli lenfoma, jeneralize bir lenfadenopati için yapılan biyopsiyi takiben çok seyrek tanımlanmıştır. ÜRİKOLİZ tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

4 Erken klinik çalışmalarda mide bulantısı ve kusma bildirilmiştir. Diğer raporlar bu reaksiyonun önemli bir sorun olmadığını ve ÜRİKOLİZ'in yemeklerden sonra alınması ile giderilebileceğini düşündürmektedir.

5 Daha jeneralize aşırı duyarlılığa dair açık kanıtlar olmaksızın karaciğer fonksiyonu bozukluğu rapor edilmiştir.

6 Deri reaksiyonları en yaygın reaksiyonlardır ve tedavi esnasında herhangi bir anda meydana gelebilir. Bunlar Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (SJS/TEN) gibi pruritik, makulopapüler, bazen pullu, bazen purpurik ve nadiren eksfoliyatif olabilir. SJS ve TEN veya diğer ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları için en yüksek risk tedavinin ilk birkaç haftası boyunca mevcuttur. Bu tür reaksiyonların yönetilmesinde en iyi sonuçlar erken teşhis ve şüphelenilen tüm ilaçların derhal kesilmesi ile alınır. Bu tür reaksiyonların görülmesi halinde ÜRİKOLİZ derhal kesilmelidir. Hafif reaksiyonların düzelmesini takiben, eğer istenirse ÜRİKOLİZ (örn. günde 50 mg gibi) küçük bir dozda tekrar başlatılabilir ve dozu yavaşça artırılabilir. HLA-B*5801 allelin allopurinol ile ilgili aşırı duyarlılık sendromu ve SJS/TEN gelişimi riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Allopurinol ile tedaviye dair kararlar almak amacıyla tarama aracı olarak genotiplemenin kullanımı halen doğrulanmamıştır. Eğer döküntü tekrarlarsa ÜRİKOLİZ derhal kesilmelidir zira daha şiddetli aşırı duyarlılık meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8 Bağışıklık Sistemi Hastalıkları). Eğer SJS/TEN veya diğer ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları elimine edilemiyorsa şiddetli ve hatta ölümcül bir reaksiyon potansiyelinden dolayı allopurinol tedavisine TEKRAR BAŞLANILMAMALIDIR. SJS/TEN için klinik teşhis alınacak kararın temelini teşkil eder. Eğer bu tür reaksiyonlar tedavi esnasında herhangi bir anda görülürse, allopurinol tedavisi derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir.

7 Anjiyoödemin daha jeneralize bir aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtileri ve semptomları olarak ve olmaksızın meydana geldiği rapor edilmiştir.

8 Ateşin daha jeneralize bir aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtileri ve semptomları olarak

ve olmaksızın meydana geldiği rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 Bağışıklık Sistemi Hastalıkları).

9 İlgili çalışmalarda tiroid uyarıcı hormonda (TSH) görülen artış ile T4 seviyelerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir ve TSH seviyeleri subklinik hipotiroidizme işaret etmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
22,5 g'a kadar allopurinol alımında herhangi bir yan etki görülmediği rapor edilmiştir. 20 g allopurinol alan başka bir hastada ise bulantı, kusma, ishal ve baş dönmesi belirtileri rapor edilmiştir. Genel destekleyici tedaviyi takiben iyileşme görülmüştür.

ÜRİKOLİZ'in aşırı dozda alımı ksantin oksidaz aktivitesinin ciddi inhibisyonuna neden olabilir. Bu durum eğer eş zamanlı olarak 6-merkaptopurin ve/veya azatiyoprin kullanımı mevcut ise tedaviyi etkileyebilir fakat mevcut değil ise bilinen beklenmedik etkisi yoktur.

Yeterli miktarda sıvı alımıyla allopurinol ve metabolitlerinin idrarla atılımı sağlanabilir. Eğer gerekli olduğu düşünülürse hemodiyaliz tedavisi uygulanabilir.
Özel bir antidot bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antigut preparatları, ürik asit üretimini engelleyen ilaçlar
ATC kodu: M04AA01

Allopurinol bir ksantin-oksidaz inhibitörüdür. Allopurinol ve başlıca metaboliti oksipurinol hipoksantinin ksantine ve ksantinin ürik aside okisdasyonunu katalize eden enzim olan ksantin oksidazın inhibisyonu yoluyla plazma ve idrardaki ürik asit seviyesini düşürür. Tümü olmasa da bazı hiperürisemik hastalarda purin katabolizmasının inhibisyonuna ilaveten de novo purin biyosentezi hipoksantin-guanin fosforibosiltransferazın geri besleme inhibisyonu ile bastırılır. Allopurinolün diğer metabolitleri arasında allopurinol-ribosid ve oksipurinol-ribosid vardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Allopurinol oral olarak verildiğinde aktiftir ve üst gastrointestinal kanalından hızla emilir. Çalışmalarda dozun verilmesinden 30-60 dakika sonrasında kanda allopurinol tespit edilmiştir. Biyoyararlanımın %67 ila %90 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Allopurinolün pik plazma seviyeleri allopurinolün oral uygulamasından yaklaşık 1,5 saat sonra görülür ancak hızla düşer ve 6 saat sonra neredeyse saptanamaz hale gelir. Oksipurinolun pik plazma seviyeleri

allopurinolün oral uygulamasından yaklaşık 3,5 saat sonra görülür ve çok daha uzun süre muhafaza edilir.

Dağılım:
Allopurinol plazma proteinleri ile ihmal edilebilir düzeyde bağlanır ve dolayısıyla protein bağlanmasındaki farklılıkların klirens üzerinde önemli bir etki yaptığı düşünülmemektedir. Allopurinolün görünen dağılım hacmi yaklaşık 1,6 litre/kg'dır ki bu da dokular tarafından nispeten yoğun alıma işaret etmektedir. Allopurinolün doku konsantrasyonları insanlarda rapor edilmemiştir ancak allopurinol ve oksipurinolün ksantin oksidaz aktivitesinin yüksek olduğu karaciğerde ve bağırsak mukozasında en yüksek konsantrasyonlarda mevcut bulunması muhtemeldir.

Biyotransformasyon:
Allopurinolün başlıca metaboliti oksipurinoldür. Allopurinolün diğer metabolitleri arasında allopurinol-ribosid ve oksipurinol-ribosid vardır.

Eliminasyon:
Alınan oral dozun yaklaşık % 20'si feçesle atılır. Allopurinol esasen ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz ile oksipurinole metabolik dönüşüm ile elimine olurken değişmeyen ilacın %10'dan azı idrar ile atılır. Allopurinolün plazma yarı ömrü yaklaşık 0,5 ila 1,5 saattir.

Oksipurinol allopurinole kıyasla ksantin oksidazın daha az güçlü bir inhibitörüdür, ancak oksipurinolün plazma yarı ömrü çok daha uzundur. İnsanlarda bu ömrün 13 ila 30 saat olduğu tahmin edilmektedir. Buna göre ksantin oksidazın etkili inhibisyonu tek bir günlük allopurinol dozu ile 24 saatlik bir süreç boyunca sürdürülür. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda oksipurinol kararlı bir plazma oksipurinol konsantrasyonu haline ulaşılana dek yavaşça birikir. Günde 300 mg allopurinol alan bu tür hastaların plazma oksipurinol konsantrasyonları genellikle 5-10 mg/litredir.

Oksipurinol idrarda değişmeden atılır ancak tübüler reabsorpsiyon geçirdiğinden uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Eliminasyon yarı ömrü için bildirilen değerler 13,6 saat ila 29 saat arasındadır. Bu değerlerdeki büyük farkların sebebi çalışma tasarımı ve/veya hastalardaki kreatinin klirensi olabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar
Allopurinol ve oksipurinol klirensi kronik tedavide daha yüksek plazma seviyelerine neden olan bozulmuş böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda büyük oranda azalır. Kreatinin klirensi değerlerinin 10 ila 20 mL/dak. arasında olduğu böbrek yetmezliği hastalarında plazma oksipurinol konsantrasyonlarının günde 300 mg allopurinol ile uzun süreli tedaviyi takiben yaklaşık olarak 30 mg/L olduğu görülmüştür. Bu yaklaşık olarak normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda günlük 600 mg'lık dozlarla elde edilecek olan doza eşittir. Bu yüzden böbrek yetmezliği hastalarında allopurinol dozunun azaltılması gereklidir.

Yaşlı hastalar

Böbrek fonksiyonunun bozulması haricinde ilacın kinetiğinde bir değişiklik olması ihtimali düşüktür (bkz. Bölüm 5.2 Böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite
Sitogenetik çalışmalarda allopurinolün 40 aylık ortalama bir dönemde 100 mikrogram/mL'ye kadar konsantrasyonlarda *in vitro* ve 600 mg/güne kadar dozlarda *in vivo* olarak insan kan hücrelerinde kromozom aberasyonları indüklemediği görülmüştür.

Allopurinol *in vitro* olarak nitroso bileşenler oluşturmamakta veya *in vitro* olarak lenfosit dönüşümünü etkilememektedir.

Biyokimyasal ve diğer sitolojik araştırmalarda elde edilen kanıtlar allopurinolün hücre döngüsünün hiçbir aşamasında DNA üzerinde zararlı etkileri olmadığını ve mutajenik olmadığını göstermektedir.

Karsinojenisite
2 yıla kadar allopurinol ile tedavi edilen fareler ve sıçanlarda herhangi bir karsinojenisite kanıtı görülmemiştir.

Teratojenisite
Gebeliğin 10 veya 13. günlerinde 50 veya 100 mg/kg'lık intraperitoneal dozlar alan fareler üzerinde yapılan bir çalışma fetal anomaliler ile sonuçlansa da gebeliğin 12. gününde 120 mg/kg dozlarda sıçanlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada hiçbir anomali gözlemlenmemiştir. Gebeliğin 8 ila 16. günlerinde farelerde 100 mg/kg, sıçanlarda 200 mg/kg ve tavşanlarda 150 mg/kg'a kadar olan yüksek oral allopurinol dozları ile yapılan kapsamlı çalışmalarda teratojenik etkiler görülmemiştir.

Embriyotoksisitenin tespiti için kültür içerisindeki fetal fare tükürük bezlerinin kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada allopurinolün aynı zamanda maternal toksisiteye neden olmaksızın embriyotoksisiteye neden olmasının beklenmeyeceği görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristal selüloz
Selüloz toz
Povidon K-25
Polietilen glikol 4000
Krospovidon
Talk
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
300 mg allopurinol içeren 50 veya 100 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda, karton kutuda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6
34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
156/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 11.09.1991
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ