

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

1. **NAZIV GOTOVOG LIJEKA**
ALOPURINOL FARMAVITA
200 mg
tableta
alopurinol

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna ALOPURINOL Farmavita 200 mg tableta sadrži 200 mg alopurinola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna ALOPURINOL Farmavita 200 mg tableta sadrži 100 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

ALOPURINOL Farmavita 200 mg tableta je bijela, okrugla, bikonveksna tableta bez oznaka na obje strane.

4. **KLINIČKI PODACI**

4.1. **Terapijske indikacije**

Odrasli

- svi oblici hiperuricemije koji se ne mogu kontrolirati dijetom, uključujući i sekundarnu hiperuricemiju različitih etiologija te kliničke komplikacije hiperuremičkih stanja kao što su giht (ulozi), uratna nefropatija, otapanje i sprječavanje nastajanja uratnih kamenaca
- liječenje rekurentnih kamenaca kalcijeva oksalata uz istovremenu hiperuricemiju u slučaju kad su unos tekućine, dijeta i slične mjere bile neučinkovite.

Djeca i adolescenti

- sekundarna hiperuricemija različite etiologije
- uratna nefropatija tijekom liječenja leukemije
- nasljedni poremećaji nedostatka enzima, Lesch-Nyhanov sindrom (zbog potpunog ili djelomičnog nedostatka hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze) i nedostatka adenin fosforiboziltransferaze.

4.2. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

Odrasli

2-10 mg/kg tjelesne mase dnevno ili 100-200 mg na dan u blažim stanjima, 300-600 mg na dan u umjereno teškim stanjima ili 700-900 mg na dan u teškim stanjima.

Liječenje alopurinolom je potrebno započeti manjim dozama (npr. 100 mg alopurinola jednom na dan) kako bi se smanjio rizik za nastanak nuspojava. Dozu treba povećati samo ako je koncentracija urata u serumu nezadovoljavajuća. Posebna pozornost je potrebna u stanjima kad je funkcija bubrega smanjena (vidjeti dio 4.2. Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je 10 do 20 mg alopurinola/kg tjelesne mase do maksimalno 400 mg alopurinola na dan podijeljeno u 3 doze. Primjena u djece je rijetko indicirana, osim u slučaju malignih bolesti (posebice leukemije) i određenih enzimskih poremećaja (kao što je Lesch-Nyhanov sindrom).

Starije osobe

Iako nema specifičnih preporuka, potrebno je primijeniti najnižu dozu koja dovodi do zadovoljavajućeg smanjenja urata. Provjeriti savjete o doziranju u dijelu *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega* i dijelu 4.4. ovog sažetka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da se alopurinol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, oštećena funkcija bubrega može dovesti do retencije lijeka i/ili njegovih metabolita s posljedičnim produljenjem njihovih poluvremena eliminacije u plazmi. Preporučeno doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prikazano je u tablici:

Klirens kreatinina	Dnevna doza
>20 ml/min	uobičajena doza
10-20 ml/min	100-200 mg dnevno
<10 ml/min	100 mg/dan ili veći razmak između dviju doza

Kod oštećenja bubrežne funkcije potrebno je pažljivo razmotriti doziranje. Početna doza može biti najviše 100 mg na dan i smije se povećati samo u slučaju nezadovoljavajućeg smanjenja urata u serumu ili u urinu.

U teškoj insuficijenciji bubrega, potrebno je primjenjivati doze niže od 100 mg na dan ili primjeniti pojedinačnu dozu od 100 mg u vremenskim razmacima duljim od jednog dana.

Ako je dostupna oprema za praćenje koncentracije oksipurinola u plazmi, doza se može prilagoditi za održavanje razine oksipurinola u plazmi na razini ispod 100 µmol/l (15,2 µg/l).

Alopurinol i njegovi metaboliti se uklanjaju putem dijalize. Ako je dijaliza potrebna dva ili tri puta tjedno treba razmotriti alternativni raspored doziranja od 300 do 400 mg alopurinola neposredno nakon svake dijalize. U vremenu između dijaliza, alopurinol se ne primjenjuje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Potrebno je smanjenje doze. Na početku terapije preporučuje se redovita kontrola testova jetrene funkcije.

Bolesti s povećanim stvaranjem urata (npr. neoplazija, Lesch-Nyhanov sindrom)

Preporučuje se korigirati postojeću hiperuricemiju i/ili hiperurikozuriju s alopurinolom prije započinjanja terapije citostaticima. Potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju i održavati optimalnu diurezu te zaluzivanjem mokraće pokušati povećati topljivost (izlučivanje) urata/mokraćne kiseline. Potrebno je smanjiti dozu alopurinola.

Ako se radi o uratnoj nefropatiji ili nekom drugom patološkom stanju koje štetno djeluje na funkciju bubrega, preporučuje se primjena alopurinola kako je opisano u dijelu *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*. Ovi koraci mogu smanjiti rizik nastanka komplikacija uzrokovanih depozitima ksantina i/ili oksipurinola (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Preporuke za doziranje u slučaju kožnih reakcija

Primjenu alopurinola je potrebno odmah prekinuti u slučaju pojavljivanja kožne reakcije. Nakon oporavka od blagih kožnih reakcija, uz adekvatnu procjenu rizika, alopurinol se može ponovno uvesti u terapiju u maloj dozi (npr. 50 mg na dan) uz primjenu farmaceutskog oblika koji osigurava odgovarajuće doziranje, nakon čega se doza može postupno povećavati uz kontrolu kožnih reakcija i drugih mogućih nuspojava. Ukoliko se ponovno pojave ove nuspojave, primjena

alopurinola se mora trajno prekinuti zbog moguće pojave ozbiljnijih reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.).

Preporuka za praćenje

Potrebno je praćenje koncentracije urata u serumu i soli mokraćne kiseline u urinu u odgovarajućim vremenskim razmacima te prilagodba doziranja alopurinola prema dobivenim rezultatima.

Način primjene

Alopurinol tablete treba uzeti kroz usta jednom dnevno neovisno o obroku. Lijek se dobro podnosi, pogotovo ako se uzima nakon obroka. U slučajevima kad ukupna dnevna doza prelazi 300 mg alopurinola, može doći do pojave probavnih smetnji. Kako bi se to izbjeglo, preporučuje se primjena u podijeljenim dozama.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom preosjetljivosti, SJS i TEN

Reakcije preosjetljivosti mogu se manifestirati na više načina, uključujući makulopapulozni osip, sindrom preosjetljivosti (tzv. DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i Steven-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Ove reakcije su kliničke dijagnoze i daljnje odluke ovise o njihovoj kliničkoj prezentaciji. Ako se takve reakcije pojave tijekom terapije, primjenu alopurinola treba odmah prekinuti. Alopurinol se ne smije ponovno uvoditi u terapiju (engl. *rechallenge*) u bolesnika sa sindromom preosjetljivosti i SJS/TEN.

Kortikosteroidi mogu biti korisni u liječenju reakcija preosjetljivosti kože.

*HLA-B*5801 alel*

Pokazano je da je HLA-B*5801 alel povezan s rizikom od razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN povezanih s alopurinolom. Učestalost alela HLA-B*5801 značajno varira između etničkih populacija: javlja se u do 20% Han Kineza, 8-15% Tajlandana, oko 12% Korejaca i 1-2% pojedinaca japanskog ili europskog podrijetla. Nije uvedeno korištenje genotipizacije kao sredstva probira s ciljem donošenja odluke o liječenju alopurinolom.

Prije početka liječenja alopurinolom u populacijskim podskupinama za koje je poznata visoka prevalencija ovog alela treba se razmotriti skrining na HLA-B*5801. Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik u tih bolesnika. U slučaju da genotipizacija HLA-B*5801 nije dostupna za bolesnike kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla, koristi liječenja se moraju temeljito ocijeniti i razmotriti prevaga mogućih većih rizika prije početka liječenja. Korist primjene genotipizacije za druge populacije bolesnika nije utvrđena.

Ako je bolesnik poznat nositelj HLA-B*5801, (posebice oni koji su kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog podrijetla) ne smije se početi s primjenom alopurinola osim ako ne postoje druge razumne opcije liječenja i smatra se da koristi premašuju rizik. Potreban je dodatni oprez u svrhu praćenja pojave znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a bolesnik treba biti informiran da odmah mora prekinuti liječenje kod pojave prvih simptoma.

U bolesnika koji se pokažu negativni na HLA-B*5801 bez obzira na etničko podrijetlo i dalje se može javiti SJS/TEN.

Akutni napad gihta

Liječenje alopurinolom se ne smije započeti dok se akutni napad gihta potpuno ne smiri jer se mogu izazvati daljnji napadi. U ranim fazama liječenja s alopurinolom, kao i s urikozuricnim lijekovima, može se pojaviti akutni napad uričnog artritisa. Stoga je preporučljivo dati profilaksu odgovarajućim protuupalnim lijekom ili kolhicinom tijekom najmanje jednog mjeseca. U literaturi

treba potražiti detalje o odgovarajućem doziranju, mjerama opreza i upozorenjima. Ako se u bolesnika koji su već na terapiji alopurinolom razvije akutni napad gihta, treba ih liječiti odgovarajućim protuupalnim lijekom, a liječenje alopurinolom nastaviti u istoj dozi.

Alopurinol se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju azatioprin ili 6-merkaptopurin, osim u slučaju kad je doza tih lijekova smanjena na jednu četvrtinu (25%) njihove početne doze (vidjeti dio 4.5.).

U slučaju pojave kožnog osipa ili preosjetljivosti drugog oblika potrebno je odmah prekinuti primjenu alopurinola (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Snižene doze potrebno je primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Bolesnici s hipertenzijom ili insuficijencijom srca, primjerice bolesnici koji primjenjuju diuretike ili ACE inhibitore mogu istodobno imati oštećenu funkciju bubrega te se alopurinol u ovih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Istodobna primjena diuretika (uključujući tiazidne diuretike) kod bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega može povećati rizik od pojave lijekom izazvanog SJS/TEN sindroma, kao i drugih teških reakcija preosjetljivosti. Preporučuje se pažljivo praćenje takvih bolesnika uz prilagodbu doze alopurinola ukoliko se ustanovi smanjena funkcija bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Depoziti ksantina

U stanjima u kojima je prisutna visoka razina urata (npr. u malignim bolestima i tijekom njihova liječenja, Lesch-Nyhanovom sindromu) apsolutna koncentracija ksantina u urinu može u rijetkim slučajevima dostići razinu koja dovodi do taloženja u urinarnom traktu. Rizik nastanka ove pojave može se smanjiti odgovarajućom hidracijom kako bi se postiglo optimalno razrjeđenje mokraće.

Impakcija (zaglavljivanje) uratnih bubrežnih kamenaca

Odgovarajuća terapija alopurinolom može dovesti do otapanja velikih kamenaca mokraćne kiseline u bubrezima, ali s malom vjerojatnošću njihovog zaglavljivanja u ureteru.

U liječenju gihta i uratnih bubrežnih kamenaca, volumen urina mora biti najmanje 2 litre na dan, a pH urina u rasponu od 6,4 do 6,8.

Poremećaji štitne žlijezde

Kod bolesnika na dugotrajnom liječenju alopurinolom (5,8%) u dugoročnom otvorenom nastavku ispitivanja primijećene su povećane vrijednosti TSH-a (>5,5 µU/ml). Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u bolesnika s promjenom u funkcioniranju štitne žlijezde.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, nepodnošenja galaktoze, galaktozemijom ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

U slučajevima istodobne primjene 6-merkaptopurina ili azatioprina s alopurinolom potrebno je primijeniti jednu četvrtinu (25%) uobičajene doze 6-merkaptopurina, odnosno azatioprina. Alopurinol je inhibitor ksantin-oksidadze i utječe na metaboličku inaktivaciju 6-merkaptopurina i azatioprina. Ukoliko se ne smanji doza ovih tvari, njihove koncentracije u serumu mogu porasti do toksičnih vrijednosti.

Vidarabin (adenin arabinozid)

Poluvrijeme eliminacije vidarabina iz plazme može biti produljeno pri istodobnoj primjeni ovih lijekova, zbog čega se mogu javiti toksični učinci lijeka. Potrebno je pojačano praćenje nuspojava kako bi se prepoznali pojačani toksični učinci.

Salicilati i urikozurici

Oksipurinol, glavni aktivni metabolit alopurinola, izlučuje se putem bubrega slično kao i urati. Usljed toga, lijekovi s urikozuričnom aktivnošću kao što je probenecid ili velike doze salicilata

moгу ubrzati izlučivanje oksipurinola. To može dovesti do smanjenog terapijskog učinka alopurinola, što je potrebno procijeniti u svakog bolesnika.

Klorpropamid

Istodobna primjena alopurinola s klorpropamidom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može povećati rizik od produljenja hipoglikemijske aktivnosti jer se alopurinol i klorpropamid natječu u izlučivanju u bubrežnim tubulima.

Kumarinski antikoagulansi

Rijetko su opisani slučajevi s jačim učinkom varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa pri istovremenoj primjeni s alopurinolom. Preporučuje se pažljivo praćenje svih bolesnika koji uzimaju antikoagulanse.

Fenitoin

Alopurinol može inhibirati oksidaciju fenitoina u jetri, ali bez dokazanog kliničkog značaja.

Teofilin

Zabilježena je inhibicija metabolizma teofilina. Mehanizam ove interakcije može se objasniti uključivanjem ksantin oksidaze u biotransformaciju teofilina. Potrebno je pratiti razinu teofilina u bolesnika koji su počeli uzimati ili povećavaju dozu alopurinola.

Amoksisilin ili ampicilin

Uočena je veća učestalost pojave osipa u bolesnika koji su istodobno uzimali alopurinol i ove lijekove u odnosu na bolesnike koji su uzimali samo antibiotik ili samo alopurinol. Uzrok ove povezanosti nije utvrđen pa se u skladu s tim preporučuje, kad je to moguće, primjena drugih lijekova u zamjenu za amoksisilin ili ampicilin u bolesnika na terapiji alopurinolom.

Citostatiki

Primjenom alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), krvna diskrazija javlja se češće nego kad se te djelatne tvari primjenjuju same. Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim intervalima.

Ciklosporin

Zabilježeno je povećanje plazmatske koncentracije ciklosporina pri istodobnoj primjeni s alopurinolom. Treba uzeti u obzir mogućnost povećane toksičnosti ciklosporina u slučaju istodobne primjene.

Didanozin

U zdravih dobrovoljaca i HIV pozitivnih bolesnika koji su uzimali didanozin, vršna koncentracija didanozina i AUC vrijednosti su bile približno udvostručene pri istodobnoj primjeni alopurinola u dozi od 300 mg dnevno, a bez učinka na terminalno poluvrijeme izlučivanja. Istodobna primjena ovih dvaju lijekova općenito se ne preporučuje. Ukoliko je neophodna istovremena primjena didanozina s alopurinolom, moguća je potreba smanjenja doze didanozina, a bolesnike je potrebno pojačano nadzirati.

Aluminijev hidroksid

Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, alopurinol može imati oslabljen učinak. Neophodan je interval od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.

Diuretici

Istovremena primjena alopurinola i furosevida može povećati koncentraciju urata u serumu i koncentraciju oksipurinola u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika uz moguću prilagodbu doze alopurinola u skladu s rezultatima testova funkcije bubrega i kliničkog stanja bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Kronično oštećenje funkcije bubrega uz istodobnu primjenu diuretika (uključujući tiazidne diuretike) može povećati rizik od pojave alopurinolom izazvanog SJS/TEN sindroma i drugih

teških reakcija preosjetljivosti. Potrebno je pažljivo praćenje takvih bolesnika uz moguću prilagodbu doze alopurinola ukoliko se ustanovi smanjena funkcija bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

Istovremena primjena alopurinola i kaptoprila može povećati vjerojatnost pojave kožnih reakcija, posebice u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Istovremena primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik od leukopenije, posebice u bolesnika sa smanjenjem funkcije bubrega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o utjecaju primjene alopurinola na plodnost.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene alopurinola tijekom trudnoće. Studije reproduktivne toksičnosti u životinja su pokazale oprečne rezultate (vidjeti dio 5.3). Primjena ovog lijeka u trudnoći preporučuje se samo kada ne postoji sigurniji alternativni lijek i kad korist liječenja majke nadmašuje rizik za nerođeno dijete.

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U bolesnika koji uzimaju alopurinol zabilježene su nuspojave poput pospanosti, vrtoglavice i ataksije. Stoga bolesnici moraju provjeriti kako na njih djeluje alopurinol prije upravljanja vozilom, rada na strojevima ili sudjelovanja u opasnim aktivnostima.

4.8 Nuspojave

Za alopurinol ne postoji novija klinička dokumentacija koja bi pomogla utvrđivanju učestalosti nuspojava. Učestalost nuspojava može varirati ovisno o primljenoj dozi i primjeni u kombinaciji s drugim lijekovima.

Kategorije učestalosti su okvirne; za većinu nuspojava ne postoje prikladni podaci za izračunavanje incidencije. Postmarketinška ispitivanja su pokazala rijetku ili vrlo rijetku pojavu nuspojava. Za klasifikaciju učestalosti pojavljivanja nuspojava koristi se sljedeća konvencija:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10.000$

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost nuspojava veća je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Furunkuloza

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Agranulocitoza ⁽¹⁾ Granulocitoza Aplastična anemija ⁽¹⁾ Trombocitopenija ⁽¹⁾ Leukopenija Leukocitoza Eozinofilija Aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti ⁽²⁾
	Vrlo rijetko	Angioimunoblastični T-stanični limfom ⁽³⁾ Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Šećerna bolest Hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	Koma Paraliza Ataksija Periferna neuropatija Parestezije Somnolencija Glavobolja Poremećaj okusa
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta Poremećaj vida Promjene makule
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Angina pectoris Bradikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Povraćanje ⁽⁴⁾ Mučnina ⁽⁴⁾ Proljev
	Vrlo rijetko	Hematemeza Steatoreja Stomatitis Poremećaj probave
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Abnormalne vrijednosti jetrenih testova ⁽⁵⁾
	Vrlo rijetko	Hepatitis (uključujući nekrozu jetre i granulomatozni hepatitis) ⁽⁵⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Rijetko	SJS/TEN ⁽⁶⁾
	Vrlo rijetko	Angioedem ⁽⁷⁾ Kožne promjene uzrokovane lijekom Alopecija Promjena boje kose
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Mišićna bol
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Urolitijaza
	Vrlo rijetko	Hematurija Azotemija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	Neploidnost u muškaraca Eretilna disfunkcija Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Edem Opća slabost Astenija Vrućica ⁽⁸⁾
Pretrage	Često	Povećanje stimulirajućeg hormona štitne žlijezde (TSH) u krvi ⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Vrlo rijetko su zaprimljena izvješća od trombocitopeniji, agranulocitozi i aplastičnoj anemiji, posebice za pojedince s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što pojačava potrebu za posebnom skrbi u ovoj skupini bolesnika.

⁽²⁾ Odgođeni multiorganski poremećaj preosjetljivosti (poznat kao sindrom preosjetljivosti ili DRESS) s vrućicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim testovima funkcije jetre i sindromom nestajanja žučovoda (uništavanje i nestajanje intrahepatičnog dijela žučovoda) javljaju se u raznim kombinacijama. Ostali organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard i debelo crijevo). Ako se navedene reakcije pojave, u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, uzimanje alopurinola se mora odmah prekinuti i više se ne smije primijeniti. Ne smiju se provoditi imunološka ispitivanja u bolesnika sa sindromom preosjetljivosti i SJS/TEN.

Kortikosteroidi mogu imati koristan učinak u liječenju kožnih reakcija preosjetljivosti. U slučajevima pojave generaliziranih reakcija preosjetljivosti, većinom je bio prisutan poremećaj rada bubrega i/ili jetre, osobito u slučajevima smrtnog ishoda.

⁽³⁾ Angioimunoblastični T-stanični limfom je opisan kao vrlo rijetka nuspojava koja se otkriva biopsijom generalizirane limfadenopatije, a čini se da nestaje s prestankom uzimanja alopurinola.

⁽⁴⁾ U ranijim kliničkim ispitivanjima opisane su mučnina i povraćanje. Novija izvješća ukazuju da te reakcije nisu značajne te da se mogu izbjeći ako se alopurinol uzima iza obroka.

⁽⁵⁾ Zabilježeni su poremećaji jetre bez vidljivih znakova generalizirane reakcije preosjetljivosti.

⁽⁶⁾ Kožne reakcije su najčešće nuspojave i mogu se pojaviti bilo kad tijekom liječenja alopurinolom. One mogu biti u obliku svrbeža, makulopapularnog osipa, ponekad ljuštenja, purpura i rijetko ekfolijacije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN)).

U slučaju pojave simptoma SJS/TEN sindroma ili bilo koje teške reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti primjenu alopurinola. Rizik razvoja simptoma SJS/TEN sindroma najveći je prvih nekoliko tjedana liječenja. Najbolji pristup takvim reakcijama preosjetljivosti uključuje ranu dijagnozu i neposredno ukidanje suspektne terapije.

Nakon oporavka od blagih reakcija, alopurinol se može ponovno uvesti u maloj dozi (npr. 50 mg na dan) uz primjenu farmaceutskog oblika koji osigurava odgovarajuće doziranje i postupno povećavati (vidjeti dio 4.2.).

Pokazano je da je HLA-B*5801 alel povezan s rizikom od razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN povezanih s alopurinolom. Korist genotipizacije kao alata za donošenje odluke o liječenju alopurinolom nije ustanovljena (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju ponovne pojave originalnih simptoma potrebno je trajno prekinuti primjenu alopurinola kako ne bi došlo do pojave težih reakcija preosjetljivosti (vidjeti *Poremećaji imunološkog sustava*). Ako se SJS/TEN ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti ne mogu isključiti, alopurinol se ne smije ponovno uvoditi zbog potencijalne ozbiljne ili čak fatalne reakcije. Klinička dijagnoza SJS/TEN ostaje temelj za donošenje odluka.

(7) Angioedem je zabilježen s ili bez znakova i simptoma generalizirane reakcije preosjetljivosti.

(8) Zabilježena je pojava vrućice sa ili bez simptoma generalizirane reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8. *Poremećaji imunološkog sustava*).

(9) Pojava povećanja stimulirajućeg hormona štitne žlijezde (TSH) u relevantnim ispitivanjima nije pokazala nikakav utjecaj na razine slobodnog T4 niti je imala razine TSH-a indikativne za subklinički hipotireoidizam.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Zabilježena je primjena alopurinola do 22,5 g bez pojave nuspojava. U bolesnika koji su uzimali 20 g alopurinola zabilježeni su simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva i vrtoglavice. Potrebno je primijeniti opće mjere za održavanje funkcije organizma. Masivna apsorpcija alopurinola može dovesti do značajne inhibicije aktivnosti ksantin oksidaze što ne bi trebalo nepovoljno utjecati, osim ako ne utječe na istodobnu primjenu drugih lijekova, posebno s 6-merkaptopurinom i/ili azatioprinom. Odgovarajuća hidracija i održavanje optimalne diureze olakšava izlučivanje alopurinola i njegovih metabolita. Ako je potrebno, može se primijeniti hemodijaliza. Ovo je primjenjivo samo ako je predoziranje odmah utvrđeno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje uloga (gihta), pripravci koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline.

ATK oznaka: M04AA01.

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol smanjuju razinu mokraćne kiseline u plazmi i urinu pomoću inhibicije ksantin oksidaze, enzima koji katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu. Pored inhibicije razgradnje purina u nekih bolesnika s hiperuricemijom, ponovna biosinteza purina je smanjena putem povratne inhibicije hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaze. Drugi metaboliti alopurinola su alopurinol-ribozid i oksipurinol-7 ribozid.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Alopurinol postiže svoju aktivnost nakon oralne primjene i brzo se apsorbira u gornjem dijelu probavnog sustava. Ispitivanja su detektirala alopurinol u krvi 30-60 minuta nakon doziranja. Procjene bioraspoloživosti variraju od 67% do 90%. Vršne koncentracije alopurinola u plazmi nakon oralne primjene općenito se javljaju nakon otprilike sat i pol po uzimanju, ali brzo se spuštaju i teško određuju nakon 6 sati. Vršne koncentracije oksipurinola obično se postižu 3-5 sati nakon oralne primjene alopurinola i znatno su stabilnije.

Distribucija

Alopurinol se zanemarivo veže za proteine plazme pa se zato varijacije u vezivanju na proteine ne utječu na promjenu klirensa. Pravidni volumen distribucije alopurinola je približno 1,6 l/kg, što ukazuje na razmjerno opsežno preuzimanje od strane tkiva. Nema podataka o koncentracijama alopurinola u tkivima, no vjerojatno je da su alopurinol i oksipurinol prisutni u najvećim koncentracijama u jetri i crijevnoj sluznici, gdje je aktivnost ksantin oksidaze velika.

Biotransformacija

Najvažniji metabolit alopurinola je oksipurinol. Dodatni metaboliti alopurinola su alopurinolribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Otprilike 20% primijenjenog alopurinola izlučuje se fecesom kroz 48 do 72 sata. Eliminacija alopurinola ide uglavnom putem metaboličke pretvorbe u oksipurinol pomoću ksantin oksidaze i aldehid oksidaze, a manje od 10% neizmijenjenog lijeka izlučuje se putem urina. Poluvrijeme alopurinola u plazmi je otprilike 0,5-1,5 sata.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je poluvrijeme oksipurinola u plazmi mnogo dulje. U čovjeka je procijenjeno na 13 do 30 sati. Zbog toga se učinkovita inhibicija ksantin oksidaze može održati tijekom 24 sata nakon jedne doze alopurinola. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom dolazi do postupnog nakupljanja oksipurinola sve dok njegova koncentracija u plazmi ne postigne stanje dinamičke ravnoteže. Takvi bolesnici će, uzimajući 300 mg alopurinola na dan, općenito imati koncentracije oksipurinola u plazmi od 5-10 mg/l.

Oksipurinol se neizmijenjen eliminira putem bubrega, ali mu je poluvrijeme eliminacije dugo zbog podlijevanja tubularnoj reapsorpciji. Nađene su vrijednosti za poluvrijeme eliminacije od 13 do 30 sati. Velike razlike u tim vrijednostima mogle bi se pripisati varijacijama u tipu studija i/ili u klirensu kreatinina u bolesnika.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Klirens alopurinola i oksipurinola znatno je smanjen u bolesnika sa slabom funkcijom bubrega, što ima za posljedicu više koncentracije u plazmi kod dugotrajnog liječenja. Bolesnici s bubrežnim oštećenjem gdje su vrijednosti klirensa kreatinina bile između 10 i 20 ml/min, imali su koncentracije oksipurinola u plazmi od oko 30 mg/l, a nakon produljenog liječenja s 300 mg alopurinola na dan. To je približna koncentracija koja bi se postigla s dozama od 600 mg/dan kod osoba s normalnom funkcijom bubrega. Zbog toga se u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom zahtjeva smanjenje doze alopurinola.

Starije osobe

Mala je vjerojatnost da bi se kinetika lijeka u starijih bolesnika promijenila zbog nekog drugog razloga, osim zbog pogoršanja funkcije bubrega. (vidjeti dio *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeneza, mutageneza

Citogenetska ispitivanja pokazala su da alopurinol ne izaziva aberaciju kromosoma u krvnim stanicama čovjeka *in vitro* pri koncentracijama do 100 µg/ml, te *in vivo* u dozama do 600 mg/dan, u prosječnom razdoblju od 40 mjeseci.

Alopurinol ne proizvodi nitrozo-spojeve *in vitro* niti utječe na transformaciju limfocita *in vitro*.

Dokazi dobiveni biokemijskim i citološkim istraživanjima uvjerljivo ukazuju da alopurinol nije mutagen i nema štetnih učinaka na DNK u bilo kojoj od fazi staničnog ciklusa.
U miševa i štakora tretiranih alopurinolom do 2 godine nije bilo dokaza kancerogenog učinka.

Teratogenost

U studiji s miševima koji su primali intraperitonealne doze od 50 ili 100 mg/kg tijekom desetog ili trinaestog dana graviditeta uočene su abnormalnosti fetusa. S druge strane, u sličnoj studiji sa štakorima (doza 120 mg/kg, 12. dana graviditeta), nije bilo abnormalnosti. Opsežna ispitivanja učinka velikih oralnih doza alopurinola u miševa (doze do 100 mg/kg/dan), štakora (doze do 200 mg/kg/dan) i kunića (doze do 150 mg/kg/dan) između osmog i šesnaestog dana graviditeta pokazala su da nema teratogenih učinaka.

Drugi neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Povidon
Kukuruzni škrob
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Alopurinol Farmavita 200 mg tablete:
60 (6x10) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
04-07.3-2-10247/19 od 09.06.2020. godine
9. **DATUM REVIZIJE TEKSTA**
09.06.2020.godine