

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ALOPURINOL BOSNALIJEK
100 mg
tablete
alopurinol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: Alopurinola 100 mg.

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete bijele do gotovo bijele boje, okruglog oblika, bikonveksne, s utisnutom diobenom crtom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

ALOPURINOL BOSNALIJEK je indiciran za smanjenje stvaranja urata/mokraćne kiseline u stanjima gdje već postoje depoziti urata/mokraćne kiseline (na primjer, urični artritis, kožni tofi, nefrolitijaza), ili je to predvidiv klinički rizik (na primjer, terapija maligniteta koja potencijalno može dovesti do akutne urične nefropatije). Glavna klinička stanja kod kojih mogu nastati depoziti urata/mokraćne kiseline su: idiopatski giht, urična litijaza, akutna urična nefropatija, neoplastična bolest i mijeloproliferativna bolest s velikim brzinama stvaranja ćelija, pri kojima visoki nivoi urata nastaju spontano ili nakon citotoksične terapije, određeni enzimski poremećaji koji dovode do povećane produkcije urata, na primjer: poremećaj hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze, uključujući i Lesch-Nyhanov sindrom, poremećaj glukoza-6-fosfataze uključujući i bolest nakupljanja glikogena, poremećaj fosforibozilpirofosfat sintetaze, poremećaj fosforibozilpirofosfat amidotransferaze, te poremećaj adenin fosforiboziltransferaze.

ALOPURINOL BOSNALIJEK je indiciran u tretmanu 2,8-dihidroksiadenin (2,8-DHA) bubrežnih kamenaca povezanih sa smanjenom aktivnosti adenin fosforiboziltransferaze.

ALOPURINOL BOSNALIJEK je indiciran u tretmanu rekurentnih mješovitih bubrežnih kamenaca kalcijevog oksalata kod prisutne hiperurikozurije, kada tečnost, dijeta i slične mjere nisu bile uspješne.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Kako bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija, liječenje treba započeti s niskom dozom, npr. 100 mg na dan, a dozu treba povećati samo ako je reakcija serumskih urata nezadovoljavajuća. Ako je bubrežna funkcija slaba, potreban je dodatni oprez (vidjeti dio 4.2. *Oštećenje bubrega*). Preporučuju se slijedeći rasporedi doziranja:

- 100 do 200 mg na dan kod blažih stanja,
- 300 do 600 mg na dan kod umjereno teških stanja,
- 700 do 900 mg na dan kod teških stanja.

Ako se alopurinol dozira prema tjelesnoj težini u mg/kg, onda je potrebno primijeniti 2 do 10 mg/kg tjelesne težine/dan.

Pedijatrijska populacija

Djeca ispod 15 godina: 10 do 20 mg/kg tjelesne težine/dan do maksimalno 400 mg na dan. Primjena u djece rijetko je indicirana, osim kod malignih stanja (naročito leukemije) i određenih enzimskih poremećaja, kao što je Lesch-Nyhanov sindrom.

Starije osobe

U nedostatku specifičnih podataka, treba primijeniti najnižu dozu koja dovodi do zadovoljavajućeg smanjenja urata. Posebnu pažnju treba posvetiti savjetu u dijelu 4.2. *Oštećenje bubrega* i u dijelu 4.4.

Oštećenje bubrega

Budući da se alopurinol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, oštećena funkcija bubrega može dovesti do zadržavanja lijeka i/ili njegovih metabolita, s posljedičnim produženjem plazmatskih poluživota. Kod teške insuficijencije bubrega, preporučljivo je primjenjivati manje od 100 mg na dan ili primjenjivati pojedinačne doze od 100 mg u intervalima dužim od jednog dana. Ako je dostupna oprema za praćenje plazmatskih koncentracija oksipurinola, dozu je potrebno prilagoditi tako da se plazmatski nivoi oksipurinola održavaju ispod 100 mikromola/l (15,2 mg/l). Alopurinol i njegovi metaboliti se uklanjaju putem dijalize bubrega. Ako je dijaliza neophodna dva ili tri puta sedmično, treba razmotriti alternativni raspored doziranja od 300 do 400 mg lijeka ALOPURINOL BOSNALIJEK neposredno nakon svake dijalize, bez primjene lijeka u periodu između dijaliza.

Oštećenje jetre

U pacijenata s oštećenjem jetre, potrebno je primijeniti smanjene doze. U ranim fazama terapije, preporučuju se periodični testovi jetrene funkcije.

Liječenje stanja s povišenim stvaranjem urata, npr. neoplazija, Lesch-Nyhanov sindrom

Savjetuje se korigirati postojeću hiperuricemiju i/ili hiperurikozuriju primjenom lijeka ALOPURINOL BOSNALIJEK prije početka citotoksične terapije. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju kako bi se održala optimalna diureza i pokušati alkalizirati urin kako bi se povećala topljivost urinarnih urata/mokraćne kiseline. Doziranje lijeka ALOPURINOL BOSNALIJEK treba biti na donjoj granici preporučenog rasporeda doziranja.

Ako uratna nefropatija ili neko drugo patološko stanje kompromitiraju funkciju bubrega, treba slijediti savjet dat u dijelu 4.2. *Oštećenje bubrega*.

Navedeni postupci mogu smanjiti rizik od nastanka depozita ksantina i/ili oksipurinola koji kompliciraju kliničku situaciju. Vidjeti također dijelove 4.5. i 4.8.

Savjet za praćenje

Potrebno je prilagoditi doziranje putem praćenja koncentracija urata u serumu i nivoa urata/mokraćne kiseline u urinu, u odgovarajućim intervalima.

Način primjene

ALOPURINOL BOSNALIJEK se može primjenjivati oralno jedanput na dan, nakon obroka. Lijek se dobro podnosi, naročito nakon hrane. Ako dnevna doza prelazi 300 mg i pojavi se gastrointestinalna intolerancija, može biti prikladno primijeniti režim podijeljenih doza.

4.3. Kontraindikacije

ALOPURINOL BOSNALIJEK ne treba primjenjivati u osoba za koje je poznato da su preosjetljive na alopurinol ili na bilo koju od komponenti formulacije lijeka navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sindrom preosjetljivosti, SJS i TEN

Reakcije preosjetljivosti na alopurinol mogu se manifestirati na različite načine, uključujući i makulopapulozni egzantem, sindrom preosjetljivosti (također poznat kao DRESS sindrom, od eng. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i SJS/TEN (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza). Ove reakcije su kliničke dijagnoze, a njihove kliničke prezentacije su temelj za donošenje odluka. Ako se takve reakcije pojave u bilo kojem trenutku tokom liječenja, primjenu alopurinola treba odmah prekinuti. Ponovno uvođenje ovog lijeka ne treba poduzimati u pacijenata sa sindromom preosjetljivosti (DRESS) i sa SJS/TEN. Kortikosteroidi mogu biti korisni u prevladavanju 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 široko varira između etničkih populacija: javlja se u do 20% Han Kineza, 8-15% Tajlandana, u oko 12% Korejske populacije i u 1-2% pojedinaca japanskog ili europskog porijekla. Prije početka liječenja alopurinolom u populacijskim podgrupama gdje je poznato da je prevalencija ovog alela visoka, potrebno je razmotriti skrining na HLA-B*5801. Hronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik u tih pacijenata. U slučaju da genotipizacija HLA-B*5801 nije dostupna za pacijente kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog porijekla, koristi bi trebalo temeljito procijeniti i razmotriti prevagu mogućih povišenih rizika prije početka terapije. Primjena genotipizacije nije ustanovljena u drugim populacijama pacijenata. Ako se zna da je pacijent nositelj HLA-B*5801 (naročito oni koji su kineskog (Han Kinezi), tajlandskog ili korejskog porijekla) terapiju alopurinolom ne bi trebalo započinjati, izuzev u slučaju kada ne postoje druge prihvatljive terapijske mogućnosti i smatra se da bi koristi premašile rizike. Neophodan je dodatni oprez u odnosu na pojavu znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a pacijenta treba informirati da na prvu pojavu simptoma, liječenje treba odmah prekinuti.

SJS/TEN se ipak mogu javiti u pacijenata za koje je utvrđeno da su negativni na HLA-B*5801, bez obzira na njihovo etničko porijeklo.

Hronično oštećenje bubrega

Pacijenti s hroničnim bubrežnim oštećenjem i uz istovremenu primjenu diuretika, a posebno tiazida, mogu imati povećan rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti, uključujući i SJS/TEN u povezanosti s alopurinolom. Neophodan je dodatni oprez u odnosu na pojavu znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a pacijenta je potrebno informirati da na prvu pojavu simptoma, liječenje treba odmah i trajno prekinuti (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje jetre ili bubrega

Smanjene doze potrebno je primjenjivati u pacijenta s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.2.). Pacijenti koji primjenjuju terapiju za hipertenziju ili insuficijenciju srca, na primjer diuretike ili ACE inhibitore, mogu imati popratno oštećenje funkcije bubrega, te alopurinol treba primjenjivati oprezno u ovoj grupi pacijenata

Asimptomatska hiperuricemija

Asimptomatska hiperuricemija, sama po sebi, općenito se ne smatra indikacijom za primjenu alopurinola. Modifikacija unosa tečnosti i prehrane, uz liječenje osnovnog uzroka, mogu korigirati stanje.

Akutni napadi gihta

Liječenje alopurinolom ne bi trebalo započeti dok se akutni napad gihta potpuno ne smiri, jer se mogu potaknuti daljnji napadi.

U ranim fazama liječenja s lijekom ALOPURINOL BOSNALIJEK, kao i s urikozuričnim lijekovima, može se pojaviti akutni napad uričnog artritisa. Stoga je preporučljivo dati profilaksu primjenom odgovarajućeg protuupalnog lijeka ili kolhicina, tokom najmanje jednog mjeseca. Pojednost o odgovarajućem doziranju, mjerama opreza i upozorenjima, treba potražiti u literaturi.

Ako se u pacijenata koji primaju alopurinol razviju akutni napadi gihta, liječenje alopurinolom treba nastaviti u istoj dozi, dok akutni napad treba liječiti odgovarajućim protuupalnim lijekom.

Depoziti ksantina

U stanjima gdje je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njeno liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u sedimentu urina, u rijetkim slučajevima, može se podići dovoljno da se omogući taloženje u urinarnom traktu. Rizik od ove pojave može se smanjiti odgovarajućom hidracijom, kako bi se postiglo optimalno razrjeđenje urina.

Impakcija kamenaca mokraćne kiseline

Aдекватna terapija lijekom ALOPURINOL BOSNALIJEK će dovesti do otapanja velikih kamenaca mokraćne kiseline u bubrežnoj zdjelici, s malom mogućnošću impakcije u ureteru.

Poremećaji štitnjače

Povećane TSH vrijednosti (>5,5 $\mu\text{U/ml}$) uočene su u pacijenata na dugotrajnom liječenju alopurinolom (5,8%), u dugoročnom otvorenom nastavku studije. Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u pacijenata s promjenom funkcije štitnjače.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

Azatioprin se metabolizira do 6-merkaptopurina, koji je inaktiviran djelovanjem ksantin oksidaze. Kada se 6-merkaptopurin ili azatioprin primjenjuju istovremeno s alopurinolom, potrebno je primijeniti samo jednu četvrtinu (25%) uobičajene doze 6-merkaptopurina ili azatioprina, jer će inhibicija ksantin oksidaze produžiti njihovu aktivnost.

Vidarabin (adenin arabinozid)

Dokazi sugeriraju da se plazmatski poluživot vidarabina povećava u prisustvu alopurinola. Kada se ova dva lijeka primjenjuju istovremeno, potreban je dodatni oprez kako bi se prepoznali pojačani toksični efekti.

Salicilati i urikozurici

Oksipurinol, glavni metabolit alopurinola koji je i sam aktivan, izlučuje se putem bubrega, slično kao i urati. Stoga, lijekovi s urikozuričnom aktivnošću, kao što je probenecid ili velike doze salicilata, mogu ubrzati izlučivanje oksipurinola. To može smanjiti terapijski učinak alopurinola, ali značaj toga potrebno je procijeniti u svakom slučaju.

Klorpropamid

Ako se alopurinol daje istovremeno s klorpropamidom pri slaboj funkcija bubrega, može se javiti povećan rizik od produžene hipoglikemijske aktivnosti, jer se alopurinol i klorpropamid mogu natjecati za izlučivanje u bubrežnom tubulu.

Kumarinski antikoagulansi

Postoje rijetki izvještaji o pojačanom učinku varfarina i drugih kumarinskih antikoagulanasa pri istovremenoj primjeni s alopurinolom, te se stoga svi pacijenti koji primaju antikoagulanse moraju pažljivo pratiti.

Fenitoin

Alopurinol može inhibirati oksidaciju fenitoina u jetri, ali klinički značaj toga nije dokazan.

Teofilin

Zabilježena je inhibicija metabolizma teofilina. Mehanizam ove interakcije može se objasniti putem ksantin oksidaze koja je uključena u biotransformaciju teofilina u ljudi. Potrebno je pratiti nivoe teofilina u pacijenata u kojih se započinje ili intenzivira terapija alopurinolom.

Ampicilin/amoksisicilin

Prijavljeno je povećanje učestalosti kožnog osipa u pacijenata koji su primali ampicilin ili amoksisicilin istovremeno s alopurinolom, u odnosu na pacijente koji nisu primali oba lijeka. Uzrok prijavljene povezanosti nije utvrđen. Međutim, u pacijenata koji primaju alopurinol, preporučuje se primjenjivati alternativu ampicilinu ili amoksisicilinu, gdje je to dostupno.

Citostatici

Uz primjenu alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkil-halogenida), krvne diskrazije javljaju se češće nego kada se te aktivne supstance primjenjuju same.

Praćenje krvne slike treba stoga provoditi u redovnim intervalima.

Ciklosporin

Izvještaji sugeriraju da plazmatska koncentracija ciklosporina može biti povećana pri istovremenoj terapiji s alopurinolom. Treba razmotriti mogućnost pojačane toksičnosti ciklosporina, ako se lijekovi istovremeno primjenjuju.

Didanozin

U zdravih dobrovoljaca i HIV pacijenata koji su primali didanozin, plazmatske vrijednosti (C_{max}) i AUC didanozina bile su približno udvostručene pri istovremenoj primjeni alopurinola (300 mg na dan), bez uricaja na terminalni poluživot. Istovremena primjena ova dva lijeka općenito se ne preporučuje. Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, može biti potrebno smanjenje doze didanozina, a pacijente treba brižljivo nadzirati.

Diuretici

Zabilježena je interakcija između alopurinola i furosevida koja rezultira povećanim koncentracijama urata u serumu i oksipurinola u plazmi.

Povećan rizik od preosjetljivosti zabilježen je kada se alopurinol primjenjivao s diureticima, naročito s tiazidima, a posebno pri oštećenju bubrega.

ACE inhibitori

Povećan rizik od preosjetljivosti zabilježen je kada se alopurinol primjenjivao s ACE inhibitorima, posebno pri oštećenju bubrega.

Aluminij hidroksid

Ako se aluminij hidroksid primjenjuje istovremeno, alopurinol može imati oslabljen efekt. Neophodan je interval od najmanje 3 sata između uzimanja ta dva lijeka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o sigurnosti alopurinola u humanoj trudnoći, iako je on u širokoj primjeni već dugi niz godina, bez očiglednih loših posljedica (vidjeti dio 5.3.).

Primjena u trudnoći dozvoljena je samo kada ne postoji sigurnija alternativa i kada bolest sama po sebi nosi rizike za majku ili nerođeno dijete.

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. U dojilja koje su uzimale alopurinol u dozi od 300 mg na dan, zabilježene su koncentracije od 1,4 mg/L alopurinola i 53,7 mg/L oksipurinola u majčinom mlijeku. Međutim, ne postoje podaci koji se odnose na efekte alopurinola i njegovih metabolita na dojenče. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Obzirom da su zabilježene neželjene reakcije poput pospanosti, vrtoglavice i ataksije u pacijenata koji su primali alopurinol, pacijenti trebaju biti oprezni prije upravljanja vozilima, rukovanja mašinama ili učestvovanja u opasnim aktivnostima, sve dok ne budu sasvim sigurni da alopurinol ne utiče nepovoljno na izvođenje navedenih aktivnosti.

4.8. Neželjena djelovanja

Za alopurinol ne postoji novija klinička dokumentacija koja bi se mogla koristiti kao podrška za određivanje učestalosti neželjenih djelovanja. Neželjena djelovanja mogu varirati u njihovoj učestalosti, ovisno o primljenoj dozi, a također i kada se alopurinol daje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Kategorije učestalosti dodijeljene ispod navedenim neželjenim djelovanjima su procjene; za većinu neželjenih djelovanja nisu dostupni odgovarajući podaci za izračunavanje incidencije. Neželjena djelovanja identificirana postmarketinškim praćenjem smatraju su rijetkim ili vrlo rijetkim. Za klasifikaciju učestalosti korištena je sljedeća konvencija:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Vrlo rijetko: $< 1/10.000$

Neželjena djelovanja povezana s alopurinolom rijetka su u cjelokupnoj liječenoj populaciji i uglavnom su blage prirode. Incidencija je viša kod prisutnog bubrežnog i/ili jetrenog poremećaja.

Klasa organskih sistema	Učestalost	Neželjena djelovanja
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Furunkul
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo rijetko	Agranulocitoza ¹ Aplastična anemija ¹ Trombocitopenija ¹
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Preosjetljivost ²
	Vrlo rijetko	Angioimunoblastični limfom T ćelija ³ Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Dijabetes melitus Hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija

Poremećaji nervnog sistema	Vrlo rijetko	Koma Paraliza Ataksija Periferna neuropatija Parestezija Somnolencija Glavobolja Disgeuzija
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta Oštećenje vida Makulopatija
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Angina pectoris Bradikardija
Vaskularni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Manje često	Povraćanje ⁴ Mučnina ⁴
	Vrlo rijetko	Hematemeza Steatoreja Stomatitis Promjena u peristaltici crijeva
Hepatobilijarni poremećaji	Manje često	Abnormalni jetreni funkcionalni testovi ⁵
	Rijetko	Hepatitis (uključujući i jetrenu nekrozu i granulomatozni hepatitis) ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	Vrlo rijetko	Angioedem ⁷ Erupcija izazvana lijekom Alopecija Promjene boje kose
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Vrlo rijetko	Hematurija Azotemija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vrlo rijetko	Neploidnost u muškaraca Eretilna disfunkcija Ginekomastija
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Edem Malaksalost Astenija Pireksija ⁸
Pretrage	Često	Povećan tiroidni stimulirajući hormon u krvi ⁹

1. Zaprimiti su rijetki izvještaji o trombocitopeniji, agranulocitozi i aplastičnoj anemiji, posebno u osoba s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što potencira potrebu za posebnom pažnjom u ovoj grupi pacijenata.

2. Odgođeni poremećaj preosjetljivosti koji zahvata više organa (poznato kao sindrom preosjetljivosti ili DRESS) s vrućicom, osipima, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim jetrenim funkcionalnim testovima, te sa sindromom „nestajanja“ žučnih puteva (destrukcija i iščezavanje intrahepatičnih žučnih puteva), javljaju se u različitim kombinacijama. Drugi organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard i kolon). Ako se ovakve reakcija dogode, što je moguće bilo kada tokom liječenja, primjenu alopurinola treba prekinuti ODMAH i TRAJNO.

Ponovno uvođenje ovog lijeka ne treba poduzimati u pacijenata sa sindromom preosjetljivosti (DRESS) i sa SJS/TEN. Kortikosteroidi mogu biti korisni u prevladavanju reakcija preosjetljivosti kože. Kada su se događale generalizirane reakcije preosjetljivosti, obično je bio prisutan i poremećaj bubrega i/ili jetre, posebno u slučajevima kada je ishod bio fatalan.

3. Angioimunoblastični limfom T ćelija opisan je vrlo rijetko nakon biopsije generalizirane limfadenopatije. Čini se da je on reverzibilan nakon povlačenja alopurinola iz terapije.

4. U ranim kliničkim ispitivanjima, zabilježeni su mučnina i povraćanje. Daljnji izvještaji ukazuju da ta reakcija nije značajan problem i da se može izbjeći uzimanjem alopurinola nakon obroka.

5. Zabilježena je jetrena disfunkcija bez očiglednih dokaza o generaliziranoj preosjetljivosti.

6. Kožne reakcije su najčešće, a mogu se javiti bilo kada u toku liječenja. Mogu se javiti u obliku pruritusa, makulopapularnog osipa, ponekad kao perutanje kože, ponekad kao purpura, a rijetko su ekfolijativne prirode, kao kod Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN). Najviši rizik za SJS i TEN-a ili za druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, prisutan je unutar prvih sedmica liječenja. Najbolji rezultati u tretmanu tih reakcija postižu se ranom dijagnozom i neposrednom obustavom primjene bilo kojeg sumnjivog lijeka. Ako se ovakve reakcije jave, primjenu alopurinola treba odmah prekinuti. Nakon oporavka od blagih reakcija, alopurinol se može, ukoliko je to potrebno, ponovo uvesti u terapiju u maloj dozi (npr. 50 mg/dan), a potom dozu postepeno povećavati. Pokazalo se da je HLA-B*5801 alel povezan s rizikom od razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN u povezanosti s alopurinolom. Genotipizacija HLA-B*5801, kao skrining metoda za donošenje odluke o liječenju alopurinolom, nije ustanovljena. Ako se osip ponovo javi, alopurinol treba trajno isključiti iz terapije, jer može doći do znatno ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 *Poremećaji imunološkog sistema*). Ako se ne može isključiti mogućnost pojave SJS/TEN-a ili drugih teških reakcija preosjetljivosti, alopurinol NE TREBA ponovo uvoditi u terapiju zbog njegovog potencijala da izazove tešku ili čak fatalnu reakciju. Klinička dijagnoza SJS/TEN je i dalje baza za donošenje odluka. Ako se ovakve reakcije jave bilo kada u toku liječenja, primjenu alopurinola treba prekinuti odmah i trajno.

7. Zabilježeni su slučajevi angioedema, sa i bez znakova i simptoma generalizirane reakcije preosjetljivosti.

8. Bilo je izvještaja o vrućici, sa ili bez znakova i simptoma generalizirane reakcije preosjetljivosti na alopurinol (vidjeti dio 4.8 *Poremećaji imunološkog sistema*).

9. Kod pojave povećanog tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) u relevantnim ispitivanjima, nije zabilježen nikakav utjecaj na nivoe slobodnog T4 niti su TSH nivoi bili indikativni za subklinički hipotireoidizam.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se

može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija 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 ingestija do 22,5 g alopurinola bez neželjenog djelovanja. U pacijenta koji je uzeo 20 g alopurinola, zabilježeni su simptomi i znaci koji su uključivali mučninu, povraćanje, proljev i omaglicu. Oporavak je uslijedio nakon primjene općih suportivnih mjera. Masivna apsorpcija alopurinola može dovesti do znatne inhibicije aktivnosti ksantin oksidaze, što ne bi trebalo nepovoljno djelovati, osim ako ne utječe na istovremeno primijenjen lijek, posebno uz 6-merkaptopurin i/ili azatioprin. Odgovarajuća hidracija u svrhu održavanje optimalne diureze, olakšava izlučivanje alopurinola i njegovih metabolita. Ako je potrebno, može se primijeniti hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati za liječenje gihta; preparati koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline.

ATC kod: M04AA01.

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol snižavaju nivo mokraćne kiseline u plazmi i urinu, putem inhibicije ksantin oksidaze, enzima koji katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin, te ksantina u mokraćnu kiselinu. Pored inhibicije razgradnje purina u nekih, ali ne svih pacijenata s hiperuricemijom, ponovna biosinteza purina biva smanjena putem povratne inhibicije hipoksantin-gvanin fosforibosiltransferaze. Drugi metaboliti alopurinola uključuju alopurinol-ribozid i oksipurinol-7 ribozid.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Alopurinol je aktivan kada se daje oralno i brzo se apsorpira u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Ispitivanja su detektirala prisustvo alopurinola u krvi 30-60 minuta nakon doziranja. Procjene bioraspodjelivosti variraju od 67% do 90%. Vršni plazmatski nivoi alopurinola nakon oralne primjene općenito se javljaju nakon otprilike 1,5 sati po uzimanju, ali brzo opadaju i teško se detektiraju nakon 6 sati. Vršni plazmatski nivoi oksipurinola obično se postižu 3-5 sati nakon oralne primjene alopurinola i znatno su stabilniji.

Distribucija

Alopurinol se zanemarivo veže za proteine plazme, pa se ne smatra da će varijacije u vezivanju za proteine značajno promijeniti klirens. Volumen distribucije alopurinola je oko 1,6 l/kg, što ukazuje na razmjerno obimno preuzimanje od strane tkiva. Nema podataka o koncentracijama alopurinola u tkivima, ali je vjerovatno da će alopurinol i oksipurinol biti prisutni u najvećim koncentracijama u jetri i crijevnoj sluznici, gdje je aktivnost ksantin oksidaze velika.

Biotransformacija

Glavni metabolit alopurinola je oksipurinol. Ostali metaboliti alopurinola su alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Oko 20% ingestiranog alopurinola izlučuje se fecesom. Eliminacija alopurinola se odvija uglavnom putem metaboličke pretvorbe u oksipurinol djelovanjem ksantin oksidaze i aldehid oksidaze, a manje od 10% nepromijenjenog lijeka izlučuje se urinom. Plazmatski poluživot alopurinola iznosi oko 0,5 do 1,5 sati.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je plazmatski poluživot oksipurinola znatno duži. U čovjeka je procijenjen na 13 do 30 sati. Zbog toga se efektivna inhibicija ksantin oksidaze može održati tokom 24 sata nakon jedne doze alopurinola. U pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom dolazi do postepenog nakupljanja oksipurinola, dok njegova plazmatska koncentracija ne postigne stanje dinamičke ravnoteže. Takvi pacijenti će, uzimajući 300 mg alopurinola na dan, općenito imati plazmatske koncentracije oksipurinola od 5-10 mg/l.

Oksipurinol se nepromijenjen izlučuje urinom, ali mu je poluživot eliminacije dug jer podliježe tubularnoj reapsorciji. Nađene su vrijednosti za poluživot eliminacije od 13,6 do 29 sati. Velike razlike u tim vrijednostima mogle bi se pripisati varijacijama u tipu studija i/ili u klirensu kreatinina pacijenata.

Farmakokinetika u pacijenata s oštećenjem bubrega

Klirens alopurinola i oksipurinola znatno je smanjen u pacijenata sa slabom funkcijom bubrega, što ima za posljedicu više plazmatske nivoe kod dugotrajnog liječenja. Pacijenti 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, nakon produženog liječenja s 300 mg alopurinola na dan. To je približna koncentracija koja bi se postigla s dozama od 600 mg/dan u osoba s normalnom funkcijom bubrega. Zbog toga se u pacijenata s oštećenjem bubrega zahtijeva smanjenje doze alopurinola.

Farmakokinetika u starijih pacijenata

Mala je vjerovatnoća da će se kinetika lijeka promijeniti zbog nekog drugog razloga, osim zbog pogoršanja funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2 *Farmakokinetika u pacijenata s oštećenjem bubrega*).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

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

Alopurinol ne proizvodi nitrozo spojeve *in vitro*, niti utiče na transformaciju limfocita *in vitro*.

Dokazi iz biohemijskih i drugih citoloških istraživanja snažno sugeriraju da alopurinol nema štetnih učinaka na DNK u bilo kojoj fazi ćelijskog ciklusa i da nije mutagen.

Karcinogenost

U miševa i štakora tretiranih alopurinolom u trajanju do 2 godine, nisu pronađeni dokazi o karcinogenosti.

Teratogenost

U jednoj studiji s miševima koji su primali intraperitonealne doze od 50 ili 100 mg/kg, desetog ili trinaestog dana gestacije, uočene su abnormalnosti fetusa. Međutim, u sličnoj studiji sa štakorima (doza 120 mg/kg, dvanaestog dana gestacije), nikakve abnormalnosti nisu uočene. Opsežna ispitivanja efekta visokih 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), tokom perioda od osmog do šesnaestog dana gestacije, pokazala su da nema teratogenih efekata.

In vitro ispitivanje na pljuvačnim žlijezdama fetusa miševa u cilju otkrivanja embriotoksičnosti, pokazalo je da se ne očekuje da će alopurinol uzrokovati embriotoksičnost, a da pri tome ne uzrokuje i toksičnost za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Mikrokristalna celuloza
- Želatina (E441)
- Natrij skrobni glikolat
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

48 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Termoformirajući blister od PVC/PVdC/AL folije, bez boje, sa sadržajem 10 tableta (10 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek, farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-12603/19 od 01.02.2021. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Februar 2021. godine