

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

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

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**
Jedna tableta sadrži 100 mg alopurinola.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna Alopurinol Farmavita 100 mg tableta sadrži 50 mg laktoze hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**
Tableta.
ALOPURINOL FARMAVITA 100 mg tableta je bijela, okrugla, plosnata tableta s ukošenim rubovima i 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 do 200 mg dnevno u blažim stanjima, 300 do 600 mg dnevno u umjereno teškim stanjima, ili 700 do 900 mg dnevno u teškim stanjima. Liječenje alopurinolom potrebno je započeti manjim dozama (npr. 100 mg dnevno) kako bi se smanjio rizik za nastanak nuspojava i dozu treba povećati samo ako je količina urata u serumu nezadovoljavajuća. Posebna pozornost je potrebna u stanjima kada je funkcija bubrega smanjena (vidjeti *dio 4.2 Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i dio 4.4*).

Pedijatrijska populacija (u dobi do 15 godina)

10 do 20 mg alopurinola/kg tjelesne mase dnevno pa do maksimalno 400 mg alopurinola dnevno podijeljeno u tri doze. Primjena u djece je rijetko indicirana, osim u slučaju malignih bolesti (posebice leukemije) i određenih enzimskih poremećaja (kao što je Lasch-Nyhan sindrom).

Stariji

Iako nema specifičnih preporuka, potrebno je primijeniti najnižu dozu koja dovodi do zadovoljavajućeg smanjenja urata. Provjeriti savjete o doziranju u dijelu 4.2 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 manje od 100 mg alopurinola na dan ili primijeniti pojedinačnu dozu od 100 mg alopurinola u 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 mg/l).

Alopurinol i njegovi metaboliti se uklanjaju putem dijalize. Ako je dijaliza potrebna dva do 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 česta kontrola jetrenih testova.

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

Preporučuje se korigirati postojeću hiperurikemiju i/ili hiperurikozuriju s alopurinolom prije započinjanja terapije s citostaticima. Potrebno je osigurati adekvatnu hidraciju i održavati optimalnu diurezu te zaluživanjem mokraćne pokušati povećati topljivost (izlučivanje) soli 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 4.2 *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 najmanjoj, 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 urične kiseline u urinu u odgovarajućim vremenskim razmacima te prema dobivenim rezultatima prilagoditi doziranje.

Način primjene

Alopurinol tablete se uzimaju na usta, jedanput na dan. Kako bi se smanjile probavne smetnje, lijek 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

Primjena lijeka je kontraindicirana u slučaju preosjetljivosti na alopurinol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4. 4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Sindrom preosjetljivosti, SJS i TEN

Reakcije preosjetljivosti na alopurinol se mogu manifestirati na različite načine, uključujući makulopapulozni egzantem, sindrom preosjetljivosti (također poznat kao DRESS sindrom- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) i SJS/TEN (Steven-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Ove reakcije su kliničke dijagnoze, a njihova klinička prezentacija ostaje temelj za donošenje odluka. Ako se takve reakcije pojave tijekom liječenja, alopurinol treba odmah prekinuti. Alopurinol se ne smije ponovno uvoditi u terapiju (eng. rechallenge) bolesnicima 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% Tajlandžana, u oko 12% Korejaca i 1-2% pojedinaca japanskog ili europskog podrijetla.

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 početka liječenja. Primjena 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.

Oštećena funkcija 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.

Hronična bubrežna insuficijencija, uz istovremenu primjenu diuretika, a posebno tiazida, dovodi se u vezu sa povećanjem rizika od alopurinolom izazvanih SJS/TEN i drugih teških reakcija preosjetljivosti. Bolesnike treba pažljivo pratiti i doza alopurinola se treba prilagoditi u slučaju da se utvrdi smanjena funkcija bubrega.

Asimptomatska hiperuricemija

Asimptomatska hiperuricemija nije indikacija za primjenu alopurinola. U svrhu poboljšanja stanja bolesnika nužni su nadoknada tekućine, prilagodba prehrane i liječenje uzroka asimptomatske hiperuricemije.

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 bubrežima, 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 štitnjače

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

Nepodnošljivost laktoze

Alopurinol tablete sadrže laktozu te se stoga ne smiju primjenjivati u bolesnika koji imaju rijetki nasljedni poremećaj nepodnošenja galaktoze, Lapp laktaze ili malapsorpciju glukoza-galaktoze.

4. 5. Interakcije s drugim lijekovima ili 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-oksidaze 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. Uslijed toga, lijekovi s urikozuričnom aktivnošću kao što je probenecid ili velike doze salicilata mogu 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 antikoagulanasa 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.
- **Amoksisicilin 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, ali se u skladu s tim preporučuje, kad je to moguće, primjena drugih lijekova u zamjenu za amoksisicilin ili ampicilin u bolesnika na terapiji alopurinolom.
- **Citostatici:** 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 furosemida može dovesti do povećanja koncentracije urata u serumu i oksipurinola u plazmi. Bolesnici se moraju pažljivo pratiti i po mogućnosti im se doza alopurinola mora prilagoditi na temelju rezultata testa bubrežne funkcije i kliničkog napretka pacijenta (vidjeti dio 4.2). Hronična bubrežna insuficijencija, uz istovremenu primjenu diuretika, a posebno tiazida, dovodi se u vezu sa povećanjem rizika od alopurinolom izazvanih SJS/TEN i drugih teških reakcija preosjetljivosti. Bolesnike treba pažljivo pratiti i doza alopurinola se treba prilagoditi u slučaju da se utvrdi smanjena funkcija bubrega (vidjeti dio 4.2).
- **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 podataka o utjecaju primjene alopurinola na plodnost.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene alopurinola u trudnica.

Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazale su oprečne rezultate (vidjeti dio 5.3) Primjena ovog lijeka u trudnoći preporučuje se samo kada ne postoji sigurniji alternativni lijek i kada sama bolest predstavlja rizik za majku ili nerođeno dijete.

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. Kod dojilja koje su uzimale alopurinol u dozi od 300 mg na dan, izmjerene su koncentracije od 1,4 mg/L alopurinola i 53,7 mg/L oksipurinola u 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. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U bolesnika koji uzimaju alopurinol zabilježene su nuspojave poput pospanosti, vrtoglavice i ataksije. Stoga je potrebno da bolesnici prije upravljanja vozilom, rada na strojevima ili sudjelovanja u opasnim radnjama provjere kako na njih djeluje alopurinol kako bi bili sigurni u izvođenju tih aktivnosti.

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 kad se alopurinol 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 frekvencija:

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).

Nuspojave zabilježene na ukupnom broju bolesnika koji su uzimali alopurinol su rijetke i uglavnom blage naravi. Učestalost njihovog pojavljivanja je veća u bolesnika s bolešću bubrega i/ili jetre.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Furunkuloza
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Vrlo rijetko	Agranulocitoza (1) Granulocitoza Aplastična anemija(1) Trombocitopenija (1) Leukopenija Leukocitoza Eozinofilija Aplazija crvenih krvnih stanica
Imunološki poremećaji	Manje često	Reakcije preosjetljivosti (2)
	Vrlo rijetko	Angioimunoblastni limfom T ćelija (3)
Poremećaji metabolizma i	Vrlo rijetko	Diabetes melitus Hiperlipidemija

prehrane		
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo rijetko	Koma Paraliza Ataksija Neuropatija Parestezija Somnolencija Glavobolja Poremećaj čula ukusa
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta, poremećaj vida, makulopatija
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Angina pektoris, bradikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Povraćanje (4) Mučnina (4) Proljev
	Vrlo rijetko	Rekurentna hematemeza Steatoreja Stomatitis Poremećaj probave
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Asimptomatsko povećanje vrijednosti jetrenih testova (5)
	Rijetko	Hepatitis (uključujući nekrozu jetre i granulomatozni hepatitis)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Rijetko	Stevens-Johnson sindrom / toksična epidermalna nekroliza (6)
	Vrlo rijetko	Angioedem (7) Erupcija izazvana 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
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	Neplodnost 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 štitnjače u krvi (9)

1. Vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi trombocitopenije, agranulocitoze i aplastične anemije, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što je dodatni argument za posebno pažljivo praćenje ove grupe pacijenata.
2. Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući i kožne reakcije udružene sa ekfolijacijom, groznicom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom i/ili eozinofilijom (DRESS), kao i Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) javljaju se rijetko (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva). Udruženi vaskulitis i tkivni odgovor mogu se ispoljiti na različite

načine, uključujući hepatosplenomegaliju, hepatitis, sindrom „nestajanja“ žučnih puteva (destrukcija i gubitak intrahepatičnih žučnih puteva), oštećenje bubrežne funkcije i veoma rijetko, u vidu konvulzija. Drugi organi takođe mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard i kolon). Veoma rijetko se bilježi anafilaktički šok. Ukoliko do ovih reakcija ipak dođe, to se može desiti bilo kada tokom trajanja terapije. U takvim slučajevima, terapiju alopurinolom treba obustaviti odmah i trajno. Kod pacijenata sa sindromom hipersenzitivnosti (DRESS) i SJS/TEN-om, ne treba pokušavati sa ponovnim uvođenjem ovog lijeka.

Primjena kortikosteroida može biti od koristi u rješavanju kožnih reakcija preosjetljivosti. Generalizovane reakcije preosjetljivosti javljale su se obično kada su bili prisutni i poremećaji na nivou bubrega i/ili jetre, što se pogotovo odnosi na slučajeve sa fatalnim ishodom.

3. Angioimunoblastni limfom T ćelija zabilježen je veoma rijetko i to kao rezultat biopsije kod generalizovane limfadenopatije, a po svemu sudeći, sa prestankom primjene alopurinola dolazi do njegovog povlačenja.
4. U prvim kliničkim ispitivanjima, zabilježeni su mučnina i povraćanje. Podaci koji su kasnije dobijeni, ukazuju na to da ove reakcije ne predstavljaju značajan problem i da se mogu izbjeći uzimanjem alopurinola poslije obroka.
5. Hepatična disfunkcija je zabilježena, i to bez očiglednih dokaza o postojanju generalizovane preosjetljivosti.
6. Kožne reakcije su najčešće neželjene reakcije i mogu se javiti u bilo kom trenutku tokom trajanja terapije. Mogu biti u vidu pruritusa, makulopapularnog osipa, perutanja kože, purpura, a rijetko u vidu ekfolijacije, kao kod Stevens-Johnson-ovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN). Ako se ove reakcije jave, terapiju alopurinolom treba odmah obustaviti. Najveći rizik za pojavu SJS i TEN-a, ili drugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, prisutan je tokom prvih nedjelja primjene terapije. Najbolji rezultati u liječenju tih reakcija postižu se ranom dijagnozom i hitnom obustavom primjene bilo kog lijeka za koga se sumnja da je njihov uzrok. Po oporavku od blažih neželjenih reakcija, alopurinol se može, ukoliko je to potrebno, ponovo uvesti u terapiju, za početak u malim dozama (npr. 50 mg/dan), a potom se doze mogu postepeno povećavati. (vidjeti dio 4.2) Treba razmotriti i skrining na prisustvo HLA-B*5801 alela prije ponovnog uvođenja alopurinola. (vidjeti dio 4.4) Ako se osip ponovo javi, alopurinol treba trajno isključiti iz terapije, jer može doći do ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 Poremećaji imunog sistema). Ukoliko se ne može isključiti mogućnost pojave SJS/TEN-a ili drugih teških reakcija preosjetljivosti, alopurinol ne treba ponovo uvoditi u terapiju zbog opasnosti od pojave teških ili čak fatalnih neželjenih reakcija. Klinička dijagnoza SJS/TEN ili drugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i dalje predstavlja osnovu za donošenje odluka u pogledu terapije.
7. Zabilježeni su slučajevi angioedema sa i bez znakova i simptoma u većoj mjeri generalizovane reakcije preosjetljivosti na alopurinol.
8. Groznica se može javiti sa ili bez znakova i simptoma većinom generalizovane reakcije preosjetljivosti na alopurinol (vidjeti Imunološki poremećaji). (vidjeti dio 4.8 Poremećaji imunog sistema).
9. Pojava povećanja stimilirajućeg hormona štitnjače (TSH) u relevantnim ispitivanjima nije pokazala nikakav utjecaj na razine slobodnog T4 niti je imala razine TSH-a indikativne za subklinički hipotireoidizam.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje 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.

5. **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5. 1. **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje gihta; inhibitori sinteze mokraćne kiseline.
ATK šifra: M04AA01

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol snižuju razinu mokraćne kiseline u plazmi i urinu, pomoću inhibicije ksantin oksidaze, enzima koji katalizira oksidaciju hipoksantina i ksantina u mokraćnu kiselinu. Pored inhibicije razgradnje purina u nekih, ali ne svih 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 kod 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 oko 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 u zanemarivom obimu veže za proteine plazme, pa se zato varijacije u vezivanju proteina ne smatraju odgovornim za promjenu klirensa. 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, no vjerojatno je da su alopurinol i oksipurinol 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% progutanog 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. Poluživot alopurinola u plazmi je oko 1 do 2 sata.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je poluživot oksipurinola u plazmi mnogo dulji. U čovjeka je procijenjen 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 poluživot eliminacije dug zbog podlijevanja tubularnoj reapsorpciji. 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 u bolesnika.

Posebne skupine bolesnika

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem 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 slabom bubrežnom funkcijom zahtijeva smanjenje doze alopurinola.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

Mala je vjerojatnost da bi se kinetika lijeka promijenila zbog nekog drugog razloga, osim zbog pogoršanja funkcije bubrega. (vidjeti dio 5.2 *Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem bubrega*).

5. 3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost, mutagenost

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 nitroso spojeve *in vitro*, niti utječe na transformaciju limfocita *in vitro*.

Dokazi iz biokemijskih i drugih citoloških istraživanja uvjerljivo ukazuju da alopurinol nema štetnih učinaka na DNK u bilo kojoj od faza staničnog ciklusa, kao i da nije mutagen.

U miševa i štakora tretiranih alopurinolom do 2 godine, nije bilo dokaza karcinogenog učinka.

Teratogenost

U studiji s miševima koji su primali intraperitonealne doze od 50 ili 100 mg/kg desetog ili trinaestog dana gravidnosti uočene su abnormalnosti fetusa. S druge strane, u sličnoj studiji sa štakorima (doza 120 mg/kg, dvanaestog dana gravidnosti), 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 gravidnosti, pokazala su da nema teratogenih učinaka.

Ostali pretklinički podaci ne daju dokaze o posebnom riziku za ljude. Ovi podaci dobiveni su iz konvencionalnih studija iz područja farmakologije sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6. 1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Povidon

Kukuruzni škrob
Magnezijev stearat

6. 2. Inkompatibilnosti
Nisu poznate.

6. 3. Rok valjanosti
3 godine

6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6. 5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)
100 tableta u bijeloj bočici od polipropilena, sa sigurnosnim zatvaračem sa sigurnosnim prstenom i brtvilom od ekspaniranog polietilena.

6. 6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka
Nema posebnih mjera.

6. 7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)
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
Alopurinol Farmavita, tableta, 100 x 100 mg: 04-07.3-2-6141/18 od 21.03.2019.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
03/2019.