

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ALOPURINOL FARMAVITA
100 mg
tableta
alopurinol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ALOPURINOL FARMAVITA 100 mg tableta sadrži 100 mg alopurinola.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:

Jedna ALOPURINOL FARMAVITA 100 mg tableta sadrži 50 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, 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 hiperurikemije koji se ne mogu kontrolirati dijetom, uključujući i sekundarnu hiperurikemiju 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 hiperurikemiju u slučaju kad su unos tekućine, dijeta i slične mjere bile neučinkovite.

Djeca i adolescenti

- sekundarna hiperurikemija različite etiologije
- uratna nefropatija tokom 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 niskim dozama, npr. 100 mg/dan, kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Dozu treba povećati samo u slučaju da nije postignuta zadovoljavajuća

vrijednost urata u serumu. Potreban je dodatni oprez ako je bubrežna funkcija loša. (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Pedijatrijska populacija

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).

Starije osobe

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 produženjem 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 dužim 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 $\mu\text{mol/l}$ (15.2 $\mu\text{g/ml}$).

Alopurinol i njegovi metaboliti se uklanjaju putem dijalize. Ako je dijaliza potrebna dva do tri puta sedmično 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 mokraće 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 nuspojava, primjena alopurinola se mora trajno prekinuti zbog moguće pojave ozbiljnih 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

Preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

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

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu alopurinola sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom jer su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.5).

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 tokom 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. Hronična 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. 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 dodatan 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 pokazuju 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 urikozuričnim lijekovima, može se pojaviti akutni napad uričnog artritisa. Stoga je preporučljivo dati profilaksu odgovarajućim protuupalnim lijekom ili kolhicinom tokom 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 istovremeno 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 (vidjeti dio 4.2.).

Asimptomatska hiperurikemija

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

Depoziti ksantina

U stanjima u kojima je prisutna visoka razina urata (npr. u malignim bolestima i tokom 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 µIU/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 ili drugi oblici interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

Azatioprin se metabolizira u 6-merkaptopurin koji se inaktivira djelovanjem ksantin oksidaze. Kada se 6-merkaptopurin ili azatioprin primjenjuju istovremeno s alopurinolom, koji je inhibitor ksantin oksidaze, njihovo će se djelovanje produžiti zbog inhibicije ksantin oksidaze. Serumske koncentracije 6-merkaptopurina ili azatioprina mogu dosegnuti toksične vrijednosti uz posljedičnu, po život opasnu pancitopeniju i mijelosupresiju, kad se ti lijekovi primjenjuju istovremeno s alopurinolom. Stoga je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu alopurinola sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom. Ako se utvrdi da je istovremena primjena sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom klinički potrebna, dozu 6-merkaptopurina odnosno azatioprina potrebno je smanjiti na jednu četvrtinu (25%) uobičajene doze te osigurati često praćenje hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima je potrebno savjetovati da prijave bilo koje znakove ili simptome supresije koštane srži (neobjašnjivo stvaranje modrica ili krvarenje, grlobolju, vrućicu).

Vidarabin (adenin arabinozid)

Poluvrijeme eliminacije vidarabina iz plazme može biti produženo pri istovremenoj 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.

Hlorpropamid

Istovremena primjena alopurinola s hlorpropamidom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može povećati rizik od produženja hipoglikemijske aktivnosti jer se alopurinol i hlorpropamid 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 istovremeno 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 amoksisilin 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 aktivne supstance primjenjuju same. Stoga se praćenje krvne slike mora raditi u redovitim intervalima.

Ciklosporin

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

Didanozin

U zdravih dobrovoljaca i HIV pozitivnih bolesnika koji su uzimali didanozin, vršna koncentracija didanozina i AUC vrijednosti su bile približno udvostručene pri istovremenoj primjeni alopurinola u dozi od 300 mg dnevno, a bez učinka na terminalno poluvrijeme izlučivanja. Istovremena 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 istovremeno 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).

Hronično zatajenje bubrega 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, posebno u bolesnika s hroničnim bubrežnim zatajenjem. Istovremena primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik od leukopenije, posebno u bolesnika sa smanjenjem funkcije bubrega.

4. 6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dovoljno podataka o uticaju primjene alopurinola na plodnost.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene alopurinola tokom trudnoće. Eksperimentalne studije na životinjama pokazale su teratogene učinke u jednoj studiji (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. Koncentracije od 1,4 mg/l alopurinola i 53,7 mg/l oksipurinola pronađene su u mlijeku dojilje koja je uzimala 300 mg alopurinola na dan. Međutim, ne postoje podaci o učincima alopurinola ili njegovih metabolita na dojeno dijete. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

4. 7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

U bolesnika koji uzimaju alopurinol zabilježene su nuspojave poput pospanosti, vrtoglavice i ataksije. Stoga bi bolesnici trebali biti oprezni pri upravljanju vozilom, radu na mašinama ili sudjelovanju u opasnim aktivnostima sve dok nisu sigurni da alopurinol ne utiče na njihove sposobnosti.

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 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).

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

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Furunkuloza
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo rijetko	Agranulocitoza ⁽¹⁾ Granulocitoza Aplastična anemija ⁽¹⁾ Trombocitopenija ⁽¹⁾ Leukopenija Leukocitoza Eozinofilija Aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Reakcije preosjetljivosti ⁽²⁾
	Vrlo rijetko	Angioimunoblastni limfom T ćelija ⁽³⁾ Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Diabetes melitus Hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija
Poremećaji živčanog sistema	Vrlo rijetko	Koma Paraliza Ataksija Periferna neuropatija Parestezija Somnolencija Glavobolja Disgeuzija
	Nepoznato	Aseptični meningitis
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta Poremećaj vida Promjene makule
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Angina pektoris Bradikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sistema	Manje često	Povraćanje ⁽⁴⁾ Mučnina ⁽⁴⁾

	Vrlo rijetko	Proljev Hematemeza Steatoreja Stomatitis Promijenjeno pražnjenje crijeva
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Abnormalne vrijednosti jetrenih testova ⁽⁵⁾
	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
	Nepoznato	Lihenoidna reakcija na lijek
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Bol u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Rijetko	Urolitijaza
	Vrlo rijetko	Hematurija Azotemija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vrlo rijetko	Neplodnost u muškaraca Erektilna 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, posebno 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, artralgiom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim testovima funkcije jetre i sindromom nestajanja žučovoda (uništavanje i nestajanje intrahepatičnog dijela žučovoda) javlja 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 tokom liječenja, uzimanje alopurinola se mora **odmah prekinuti i više se ne smije primijeniti**. 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) Vrlo rijetko je opisan angioimunoblastični T-stanični limfom nakon biopsije generalizirane limfadenopatije. Čini se da su promjene reverzibilne nakon prestanka 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 tokom liječenja alopurinolom. One mogu biti u obliku svrbeža, makulopapularnog osipa, ponekad ljuštenja, purpure 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 sedmica liječenja. Najbolji pristup takvim reakcijama preosjetljivosti uključuje ranu dijagnozu i neposredno ukidanje suspektne terapije. Nakon oporavka od blagih reakcija (tj. bez znakova SJS/TEN ili drugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti), 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.). Pokazalo se 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 4.8 *Poremećaji imunološkog sistema*). Ako se SJS/TEN ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti ne mogu isključiti, alopurinol se NE SMIJE ponovno uvesti zbog potencijalne ozbiljne ili čak fatalne reakcije. Klinička dijagnoza SJS/TEN ili drugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti ostaje temelj za donošenje odluka.

⁽⁷⁾ Angioedem je zabilježen sa 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 sistema*).

⁽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 se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH 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 omaglice. Nakon primjene općih mjera za održavanje funkcije organizma došlo je do oporavka. Masivna apsorpcija alopurinola može dovesti do značajne inhibicije aktivnosti ksantin oksidaze što ne bi trebalo nepovoljno uticati osim ako ne utiče na istovremenu 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 se predoziranje utvrdi odmah.

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 hiperurikemijom, 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 sistema. Ispitivanja su detektirala alopurinol u krvi 30-60 minuta nakon doziranja. Procjene bioraspodjelivosti 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 zanemarivo veže za proteine plazme pa zato varijacije u vezivanju na proteine ne utiču na promjenu klirensa. Pravidni volumen distribucije alopurinola je približno 1,6 l/kg, što ukazuje na razmjerno opsežnu distribuciju u 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. Ostali metaboliti alopurinola su alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Otpribliže 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. Poluvrijeme alopurinola u plazmi je otprilike 0,5 - 1,5 sati.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je poluvrijeme eliminacije oksipurinola u plazmi mnogo dulje. U čovjeka je procijenjeno na 13 do 30 sati. Zbog toga se učinkovita inhibicija ksantin oksidaze može održati tokom 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 izlučuje urinom, ali mu je poluvrijeme eliminacije dugo jer podliježe tubularnoj reapsorpciji. Zabilježene 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 produženog 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.

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 5.2 *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*).

5. 3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeneza, mutogeneza

Citogenetska ispitivanja pokazala su da alopurinol ne izaziva aberaciju hromosoma 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 utiče na transformaciju limfocita *in vitro*.

Dokazi dobiveni biohemijskim i citološkim istraživanjima uvjerljivo ukazuju da alopurinol nema štetnih uticaja 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.

Drugi neklinički 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 supstanci

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

100 tableta u bijeloj plastičnoj bočici zatvorenoj sigurnosnim zatvaračem sa zaštitnom polietilenskom prevlakom.

6. 6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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: 04-07.3-2-7121/23 od 01.07.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.05. 2025. godine