

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Alopurinol PharmaS 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg alopurinola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Alopurinol PharmaS 100 mg tableta sadrži 50,7 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, neobložena tableta s oznakama „AL“ i „100“ koje su odvojene urezom na jednoj strani tablete. Urez omogućava lomljenje tablete na dva dijela pri čemu se osigurava da svaka polovica tablete sadrži 50 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- svi oblici hiperuricemije koji se ne mogu kontrolirati dijetom, uključujući i sekundarnu hiperuricemiju različite etiologije 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 nedostatak adenin fosforiboziltransferaze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

100 do 200 mg (2-10 mg/kg tjelesne težine) dnevno u blažim stanjima, 300 do 600 mg dnevno u umjereno teškim stanjima, 700 do 900 mg dnevno u teškim stanjima.

Liječenje alopurinolom potrebno je započeti manjim 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.

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije 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 produljenjem njihovih poluvijeka 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 i/ili u urinu.

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

Ako je dostupna oprema za praćenje koncentracije oksipurinola u plazmi, doza alopurinola se može prilagoditi održavanju razine oksipurinola u plazmi na razini ispod 100 mikromola/l (15,2 mg/l).

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjenje doze. Na početku terapije preporučuje se redovita kontrola testova jetrene funkcije.

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

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

Ako se radi o uratnoj nefropatiji ili nekom drugom patološkom stanju koje štetno djeluje na funkciju bubrega, preporučuje se primjena alopurinola kako je opisano u dijelu *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*.

Ovi koraci mogu smanjiti rizik za nastanak komplikacija uzrokovanih depozitima ksantina i/ili oksipurinola (vidjeti također dijelove 4.5. i 4.8.).

Bolesnici s kožnim reakcijama

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 nižoj dozi (npr. 50 mg na dan), 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

Doziranje je potrebno prilagoditi prema koncentracijama urata u serumu i koncentracijama urata/mokraćne kiseline u urinu.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Alopurinol tablete treba uzeti kroz usta jednom dnevno. Kako bi se smanjile probavne smetnje, lijek se uzima nakon obroka. Ako ukupna dnevna doza prelazi 300 mg i pojave se probavne smetnje, dozu se može podijeliti i primijeniti u nekoliko pojedinačnih doza.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom preosjetljivosti, SJS i TEN

Reakcije preosjetljivosti 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 (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Te reakcije su kliničke dijagnoze, a daljnje odluke ovise o njihovoj kliničkoj prezentaciji. Ako se takve reakcije pojave tijekom liječenja, primjenu alopurinola treba odmah prekinuti. Lijek se ne smije ponovno uvoditi u terapiju (engl. *rechallenge*) u bolesnika sa sindromom preosjetljivosti i SJS/TEN. Kortikosteroidi mogu biti korisni u liječenju kožnih reakcija preosjetljivosti.

HLA-B*5801 alel

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

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

Ako je bolesnik poznati 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 pokažu negativni na HLA-B*5801 bez obzira na etničko podrijetlo i dalje se može javiti SJS/TEN.

Akutni napadaj gihta

Liječenje alopurinolom se ne smije započeti dok se akutni napadaj gihta potpuno ne smiri jer se mogu izazvati daljnji napadaji.

U ranim fazama liječenja s alopurinolom, kao i s urikozuričnim lijekovima, može se pojaviti akutni napadaj 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 akutni napadaji razviju u bolesnika koji primaju alopurinol, liječenje treba nastaviti u istoj dozi, dok se akutni napadaj liječi s odgovarajućim protuupalnim lijekom.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

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.

Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega i istodobnim uzimanjem diuretika, posebno tiazida, mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja reakcija preosjetljivosti povezanih s primjenom alopurinola, uključujući SJS/TEN. Bolesnike treba pažljivo pratiti i prilagoditi dozu alopurinola ukoliko se uoči oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

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 brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. u malignim bolestima i njihovom liječenju, Lesch-Nyhanov sindromu) apsolutna koncentracija ksantina u urinu može se u rijetkim slučajevima dovoljno podići i na taj način omogućiti taloženje u urinarnom traktu. Ovaj rizik može biti smanjen odgovarajućom hidracijom kako bi se postiglo optimalno razrjeđivanje urina.

Uratni bubrežni kamenci

Odgovarajuća terapija alopurinolom može dovesti do otapanja velikih kamenaca mokraćne kiseline u bubrezima. Smanjenje u veličini kamenaca može dovesti do njihovog zaglavljivanja u mokraćovodu.

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 μ IU/ml). Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u bolesnika s promjenom u funkcioniranju štitnjače.

Posebna upozorenja o pomoćnim tvarima s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

Kada se 6-merkaptopurin ili azatioprin primjenjuju istodobno s alopurinolom, treba se dati samo jedna četvrtina (25%) uobičajene doze 6-merkaptopurina ili 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)

Postoje dokazi da je poluvijek eliminacije vidarabina u plazmi produljen u prisutnosti alopurinola. Kada se ova dva lijeka primjenjuju istodobno, nužan je dodatan oprez kako bi se prepoznali pojačani toksični učinci.

Salicilati i urikozurici

Oksipurinol, glavni metabolit alopurinola koji je i sam terapijski aktivan, izlučuje se preko bubrega na sličan način kao i urati. Dakle, lijekovi sa urikozuričnom aktivnosti kao što su probenecid ili velike doze salicilata mogu ubrzati izlučivanje oksipurinola. To može smanjiti terapijsku aktivnost alopurinola, ali značajnost se mora ocjenjivati u svakom pojedinom slučaju.

Klorpropamid

Ako se alopurinol daje istodobno s klorpropamidom u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega, postoji povećan rizik od produljene hipoglikemijske aktivnosti jer se alopurinol i klorpropamid natječu u izlučivanju u bubrežnim tubulima.

Kumarinski antikoagulansi

Zabilježeni su rijetki slučajevi povećanog učinka varfarina i drugih kumarinskih antikoagulansa kada se primjenjuju istodobno s alopurinolom. Preporučuje se pažljivo praćenje svih bolesnika koji uzimaju antikoagulanse.

Fenitoin

Alopurinol može inhibirati oksidaciju fenitoina u jetri, ali klinička značajnost nije dokazana.

Teofilin

Zabilježena je inhibicija metabolizma teofilina. Mehanizam ove interakcije može se objasniti time što je ksantin oksidaza uključena u biotransformaciju teofilina u čovjeka. Potrebno je pratiti razinu teofilina u bolesnika koji su počeli uzimati ili povećavaju dozu alopurinola.

Ampicilin/Amoksisicilin

Povećanje učestalosti kožnog osipa prijavljeno je u bolesnika koji su primali ampicilin ili amoksisicilin istodobno s alopurinolom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali oba lijeka. Uzrok prijavljenih povezanosti nije utvrđen. Međutim, preporučuje se, kad god je to moguće, primjena alternativnih lijekova za ampicilin i amoksisicilin u bolesnika koji uzimaju alopurinol.

Citostatiki

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

Ciklosporin

Izvješća pokazuju da se koncentracija ciklosporina u plazmi može povećati tijekom istodobne primjene alopurinola. Mogućnost pojačane toksičnosti ciklosporina treba se uzeti u obzir ako se oba lijeka primjenjuju istodobno.

Didanozin

U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s HIV-om koji su uzimali didanozin, vrijednosti C_{max} i AUC didanozina u plazmi bile su približno udvostručene tijekom istodobne primjene alopurinola (300 mg dnevno), bez utjecaja na krajnji poluvijek eliminacije. Istodobna primjena ovih dvaju lijekova općenito se ne preporučuje. Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je smanjiti dozu didanozina i bolesnike pažljivo pratiti.

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

Istodobna primjena alopurinola i furosemda može dovesti do povišenja koncentracije urata u serumu i oksipurinola u plazmi. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, te prema potrebi prilagoditi dozu alopurinola, ovisno o rezultatima testova bubrežne funkcije i kliničkoj slici bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Kronično zatajenje bubrega i istodobna primjena diuretika (uključujući tiazide) može dovesti do povećanog rizika od razvoja reakcija preosjetljivosti povezanih s primjenom alopurinola, uključujući SJS/TEN. Bolesnike treba pažljivo pratiti i prilagoditi dozu alopurinola ukoliko se uoči oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o utjecaju alopurinola na plodnost.

Trudnoća

Nema dovoljno kliničkih podataka o sigurnosti primjene alopurinola tijekom 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 kada prednost liječenja majke nadilazi 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 dojilja koje su uzimale alopurinol u dozi od 300 mg na dan. Međutim, ne postoje podaci o učincima alopurinola ili njegovih metabolita na dojeno dijete. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom uporabe alopurinola zabilježene su nuspojave poput izrazite pospanosti, vrtoglavice i ataksije. Bolesnici bi stoga trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima, rukovanju strojevima ili prilikom rada u potencijalno opasnim situacijama sve dok nisu u dovoljnoj mjeri sigurni da alopurinol ne utječe 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 kada se alopurinol primjeni u kombinaciji s drugim lijekovima.

Kategorije učestalosti dodijeljene nuspojavama ispod su procijenjene: za većinu reakcija, prikladni podaci za izračunavanje učestalosti nisu dostupni. Nuspojave identificirane kroz postmarketinško praćenje pojavljivale su se rijetko ili vrlo rijetko. Za klasifikaciju učestalosti pojavljivanja nuspojava dogovorena je sljedeća podjela:

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	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

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

Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Furunkuloza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Agranulocitoza ¹ Granulocitoza Aplastična anemija ¹ Trombocitopenija ¹ Leukopenija Leukocitoza Eozinofilija Aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti ²
	Vrlo rijetko	Angioimunoblastični T-stanični limfom ³ Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Diabetes mellitus Hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	Koma Paraliza Ataksija Periferna neuropatija Parestezija Somnolencija Glavobolja Disgeuzija
	Nepoznato	Aseptični meningitis
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta Poremećaji vida Makularne promjene
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Angina pectoris Bradikardija

Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina ⁴ Povraćanje ⁴ Proljev
	Vrlo rijetko	Hematemeza Steatoreja Stomatitis Promijenjeno pražnjenje crijeva
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije ⁵
	Rijetko	Hepatitis (uključujući nekrozu jetre i granulomatozni hepatitis) ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	Vrlo rijetko	Angioedem ⁷ Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom Alopecija Promjena boje kose
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Bol u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Urolitijaza
	Vrlo rijetko	Hematurija Azotemija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	Neplodnost u muškaraca Erektilna disfunkcija Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Edem Opća malaksalost Astenija Vrućica ⁸
Pretrage	Često	Povećanje stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi ⁹

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

² Odgođeni multiorganski poremećaj preosjetljivosti (poznat kao sindrom preosjetljivosti ili DRESS) s vrućicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgiom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim testovima funkcije jetre i sindromom nestajanja žučovoda (uništavanje i nestajanje intrahepatičnog dijela žučovoda) se javlja u raznim kombinacijama. Ostali organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard i debelo crijevo). Ako se navedene reakcije pojave, što može biti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, liječenje alopurinolom se mora prekinuti ODMAH i TRAJNO.

Pacijenti s hipersenzitivnim sindromom te Stevens-Johnsonovim sindromom i toksičnom epidermalnom nekrolizom (SJS/TEN) ne bi smjeli ponovo uzimati lijek.

Kortikosteroidi mogu biti korisni u liječenju kožnih reakcija preosjetljivosti. Kada dođe do pojave generalizirane reakcije preosjetljivosti, većinom je već prisutan poremećaj rada bubrega i/ili jetre, posebno kada je ishod fatalan.

³ Vrlo rijetko je opisan angioimunoblastični T-stanični limfom nakon učinjene biopsije generalizirane limfadenopatije. Čini se da su promjene reverzibilne nakon ukidanja alopurinola.

⁴ U ranijim kliničkim ispitivanjima opisane su mučnina i povraćanje. Novija izvješća pokazuju da te reakcije nisu značajan problem te da se mogu izbjeći uzimanjem alopurinola nakon obroka.

⁵ Zabilježena je disfunkcija jetre bez vidljivih znakova generalizirane reakcije preosjetljivosti.

⁶ Kožne reakcije su najčešće reakcije i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. One se mogu manifestirati svrbežom, u makulopapularnoj, ponekad skvamoznoj, ponekad purpuričnoj, a rijetko u eksfolijativnoj formi, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN). Primjenu alopurinola potrebno je odmah prekinuti u svakog bolesnika u kojeg se pojavi SJS/TEN ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Najveći rizik za SJS i TEN, ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, je unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. Najbolji rezultati u liječenju takvih reakcija postižu se ranom dijagnozom i neposrednim prekidom bilo kojeg sumnjivog lijeka.

Nakon oporavka od blagih reakcija (tj. bez znakova SJS/TEN ili dugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti), alopurinol se može ponovo uvesti u nižim dozama (npr. 50 mg dnevno) i postepeno povećavati doza ako je to potrebno (vidjeti dio 4.2.). Pokazalo se da je HLA-B * 5801 alel povezan s rizikom razvoja sindroma preosjetljivosti na alopurinol i SJS/TEN. Nije utvrđeno korištenje genotipizacije kao alata za skrining za donošenje odluka o liječenju alopurinolom (vidjeti dio 4.4.). U slučaju da se osip ponovo pojavi, mora se trajno prekinuti primjena alopurinola jer je moguća pojava težih reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8. *Poremećaji imunološkog sustava*).

Ako se SJS/TEN ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti ne mogu isključiti, NEMOJTE ponovno uvesti alopurinol zbog potencijalne ozbiljne ili čak fatalne reakcije. Klinička dijagnoza SJS/TEN ostaje temelj za donošenje odluka.

⁷ Pojava angioedema je zabilježena sa ili bez znakova i simptoma generalizirane reakcije preosjetljivosti.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zabilježena je primjena alopurinola do 22,5 g bez pojave nuspojava. U bolesnika koji je uzeo 20 g alopurinola zabilježeni su simptomi i znakovi uključujući mučninu, povraćanje, proljev i omaglicu. Nakon primjene općih suportivnih mjera došlo je do oporavka. 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 potrebna za održavanje optimalne diureze olakšava izlučivanje alopurinola i njegovih metabolita. Ako je potrebno, može se primijeniti hemodijaliza. To ima smisla samo ukoliko se odmah uoči predoziranje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: M04AA01

Mehanizam djelovanja

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol snizuju koncentraciju mokraćne kiseline u plazmi i urinu, tako što inhibiraju ksantin oksidazu, enzim koji katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu. Osim inhibicije razgradnje purina u nekih, ali ne u svih bolesnika s hiperuricemijom, ponovna biosinteza purina je smanjena putem povratne inhibicije hipoksantin-gvanin-fosforibozil transferaze. 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

Vezanje alopurinola za proteine plazme je zanemarivo, pa se zato varijacije u vezivanju proteina ne smatraju odgovornim za promjenu klirensa. Prividni volumen distribucije alopurinola je oko 1,6 l/kg, što ukazuje na relativno 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

Glavni metabolit alopurinola je oksipurinol. Drugi metaboliti alopurinola uključuju alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Oko 20% primijenjenog alopurinola izlučuje se fecesom unutar 48 – 72 sata. Eliminacija alopurinola odvija se uglavnom putem metaboličke pretvorbe u oksipurinol pomoću ksantin oksidaze i aldehid oksidaze, a manje od 10 % nepromijenjenog lijeka izlučuje se putem urina. Poluvijek eliminacije alopurinola u plazmi je oko 0,5 do 1,5 sati.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je poluvijek eliminacije 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 do 10 mg/l.

Oksipurinol se nepromijenjen izlučuje u urin, ali mu je poluvijek eliminacije dug jer podliježe tubularnoj reapsorpciji. Zabilježene su vrijednosti za poluvijek eliminacije od 13 do 30 sati. Velike razlike u tim vrijednostima mogle bi se pripisati varijacijama u dizajnu studija i/ili klirensu kreatinina u bolesnika.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Klirens alopurinola i oksipurinola značajno 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 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 oštećenjem funkcije bubrega zahtijeva smanjenje doze alopurinola.

Stariji bolesnici

Mala je vjerojatnost da bi se farmakokinetika lijeka promijenila zbog nekog drugog razloga, osim zbog pogoršanja funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2. *Bolesnici s oštećenjem funkcije 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 mikrograma/ml, te *in vivo* u dozama do 600 mg/dan, u prosječnom razdoblju od 40 mjeseci.

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

Dokazi 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 tijekom 10. ili 13. dana gravidnosti uočene su abnormalnosti fetusa. S druge strane, u sličnoj studiji sa štakorima (doza 120 mg/kg, 12. dana gravidnosti), nije bilo abnormalnosti. Opsežna ispitivanja 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) tijekom razdoblja od dana 8 do dana 16 gravidnosti, pokazala su da nema teratogenih učinaka.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Povidon
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Stearatna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 i 100 tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-323597444

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. rujan 2013./15. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. prosinac 2021.