

Sažetak opisa svojstva lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta Alopurinol Sandoz 100 mg sadrži 100 mg alopurinola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera $8,1 \pm 0,2$ mm s urezom na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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, te otapanje i prevencija nastajanja uratnih kamenaca
- liječenje ponavljajućih bubrežnih kamenaca od kalcijevog oksalata u prisutnosti hiperuricemije, kada tekućina, prehrambene i slične mjere nisu uspjele.

Djeca i adolescenti

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Kako bi se smanjio rizik od nastanka nuspojava, liječenje se mora započeti niskim dozama, npr. 100 mg alopurinola na dan. Doza se smije povećati samo ako nisu postignute zadovoljavajuće serumске vrijednosti urata. Ako je bubrežna funkcija slaba, potreban je dodatni oprez (vidjeti dio 4.2. *Oštećenje funkcije bubrega* i dio 4.4.).

Preporučuje se slijedeći raspored doziranja:

- 100 do 200 mg na dan u blagim oboljenjima
- 300 do 600 mg na dan u umjereno teškim bolestima
- 700 do 900 mg na dan u teškim bolestima.

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

Pedijatrijska populacija i adolescenti

10 do 20 mg/kg tjelesne težine na dan do maksimalno 400 mg alopurinola dnevno 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.

Stariji

U nedostatku specifičnih podataka, treba se koristiti najniža doza koja dovodi do zadovoljavajućeg smanjenja urata. Posebnu pažnju treba posvetiti dijelu 4.2. *Oštećenje funkcije bubrega* i dijelu 4.4.

Oštećenje 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 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 i/ili urinu.

U teškoj insuficijenciji bubrega, preporučljivo 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, dozu je potrebno prilagoditi kako bi se održala razina 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 zamjenski raspored doziranja od 300 do 400 mg alopurinola neposredno nakon svake dijalize, bez primjene alopurinola u vremenu između dijaliza.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Preporučuje se ispraviti postojeću hiperuricemiju i/ili hiperurikozuriju s alopurinolom prije početka citotoksične terapije. Važno je osigurati odgovarajuću hidraciju kako bi se održala optimalna diureza i pokušati alkalizirati urin kako bi se povećala topljivost urata/mokraćne kiseline. Alopurinol je potrebno primjenjivati u nižim dozama preporučenog režima doziranja.

Ako je uratna nefropatija ili neko drugo patološko stanje kompromitiralo funkciju bubrega, preporučuje se primjena alopurinola kako je opisano u dijelu 4.2. *Oštećenje funkcije bubrega*.

Ovi koraci mogu smanjiti rizik za nastanak kompliciranih kliničkih stanja koje mogu prouzročiti depoziti ksantina i/ili oksipurinola. Vidjeti također dijelove 4.5. i 4.8.

Pacijenti 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.).

Savjet za praćenje

Potrebno je nadzirati koncentracije urata u serumu i urata/mokraćne kiseline u urinu u odgovarajućim intervalima te prema dobivenim rezultatima prilagoditi doziranje.

Način primjene

Kroz usta.

Alopurinol Sandoz tablete su za primjenu kroz usta jednom dnevno nakon obroka.

Kako bi se smanjile probavne smetnje, lijek se uzima nakon obroka. U slučajevima kada ukupna dnevna doza prelazi 300 mg i pojave se probavne smetnje, dozu treba podijeliti i primijeniti u nekoliko pojedinačnih doza.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Sindrom preosjetljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (SJS i TEN)

Reakcije preosjetljivosti na alopurinol se mogu manifestirati na različite načine, uključujući makulopapulozni egzantem, sindrom preosjetljivosti (također poznat kao DRESS - osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome) i SJS/TEN.

Te reakcije su kliničke dijagnoze, a njihova klinička prezentacija ostaje temelj za donošenje odluka. Ako se takve reakcije pojave u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, uzimanje alopurinola se mora odmah prekinuti. Lijek se ne smije ponovno uvesti u terapiju (engl. *rechallenge*) bolesnicima 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 alela, (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 pri

praćenju pojave znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a bolesnik mora biti informiran da odmah prekine 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.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Smanjene doze treba koristiti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Bolesnici koji se liječe zbog hipertenzije ili srčane insuficijencije, npr. diureticima ili ACE inhibitorima, mogu imati istodobno oštećenje funkcije bubrega, te je alopurinol potrebno primjenjivati s oprezom u toj skupini bolesnika.

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, *per se*, se općenito ne smatra indikacijom za primjenu alopurinola. Dovoljan unos tekućine i promjena načina prehrane te liječenje podležećeg uzroka može poboljšati to stanje.

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 izazvati akutni napadaj uričnog artritisa. Stoga je preporučljivo primijeniti profilaksu s odgovarajućim protuupalnim lijekom ili kolhicinom tijekom najmanje jednog mjeseca. U literaturi treba potražiti detalje o odgovarajućem doziranju i 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 drugih znakova preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti primjenu alopurinola (vidjeti dio 4.8.).

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 dovesti do taloženja 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, s malom vjerojatnošću njihovog zaglavljanja 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 μ IU/ml). Potreban je oprez prilikom primjene alopurinola u bolesnika s promjenom u funkcioniranju štitnjače.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i 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 istodobno s alopurinolom, koji je inhibitor ksantin oksidaze, njihovo će se djelovanje produljiti 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 istodobno s alopurinolom. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu alopurinola sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom. Ako se utvrdi da je istodobna 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)

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

Salicilati i urikozurici lijekovi

Oksipurinol, glavni metabolit alopurinola koji je i sam terapijski aktivan, izlučuje se preko bubrega na sličan način kao i urati. Stoga, lijekovi sa urikozuricom 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 sa oštećenom 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 antikoagulanasa kada se primjenjuju istodobno s alopurinolom. Stoga je potrebno pratiti sve bolesnike koji uzimaju antikoagulanse.

Fenitoin

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

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 počinju uzimati alopurinol ili povećavaju dozu alopurinola.

Ampicilin/Amoksicilin

Povećanje učestalosti kožnog osipa prijavljeno je u bolesnika koji su primali ampicilin ili amoksicilin 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 zamjenskih lijekova za ampicilin i amoksicilin u bolesnika koji uzimaju alopurinol.

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

Izvrješća pokazuju da se koncentracija ciklosporina u plazmi može povećati tijekom istodobne primjene alopurinola. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojačane toksičnosti ciklosporina 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 približno su bile udvostručene tijekom istodobne primjene alopurinola (300 mg dnevno), bez utjecaja na krajnje poluvrijeme eliminacije. Istodobna primjena ovih dvaju lijekova općenito se ne preporučuje. Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je smanjiti dozu didanozina i bolesnike pažljivo pratiti.

Diuretici

Zabilježena je interakcija između alopurinola i furosemda koja rezultira povećanjem urata u serumu i koncentracije oksipurinola u plazmi.

Pacijente treba pažljivo pratiti te prilagoditi dozu alopurinola na temelju rezultata testa bubrežne funkcije i kliničke slike pacijenta (vidjeti dio 4.2.). Kronično bubrežno zatajenje i istodobno uzimanje 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)

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.

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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 sigurnija alternativa i kada prednost liječenja majke nadilazi rizik za nerođeno dijete.

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol izlučuju se u majčino mlijeko. U majčinom mlijeku žene koja je uzimala 300 mg alopurinola dnevno, pronađene su koncentracije od 1,4 mg/L alopurinola i 53,7 mg/L oksipurina. Nisu primijećeni učinci na dojenčad. Alopurinol se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o utjecaju alopurinola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom uporabe alopurinola zabilježene su nuspojave poput somnolencije, vrtoglavice i ataksije. Bolesnici bi stoga trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima, rukovanju sa strojevima ili prilikom sudjelovanja u potencijalno opasnim aktivnostima sve dok nisu u dovoljnoj mjeri sigurni da alopurinol ne utječe na njihove sposobnosti.

4.8. Nuspojave

Za ovaj lijek nema novije kliničke dokumentacije koja se može koristiti za određivanje učestalosti nuspojava. Učestalost nuspojava varira ovisno o primljenoj dozi i primjeni u kombinaciji s drugim terapijskim sredstvima.

Kategorije učestalosti niže navedenih nuspojava su procjene: za većinu nuspojava, prikladni podaci za izračunavanje incidencije nisu dostupni. Nuspojave koje su identificirane putem nadzora nakon stavljanja lijeka u promet smatrane su rijetkim ili vrlo rijetkim nuspojavama.

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 njihovog pojavljivanja je veća u bolesnika s poremećajima bubrega i/ili jetre.

Tablični popis nuspojava

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	furunkuloza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	agranulocitoza ¹ , aplastična anemija ¹ , trombocitopenija ¹ , granulocitoza, 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	dijabetes melitus, hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	koma, paraliza, ataksija, periferna neuropatija, parestezija, somnolencija, glavobolja, poremećaj okusa
	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
	Nepoznato	lihenoidna reakcija na lijek
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*

¹Vrlo 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.

²Odgodeni multiorganski poremećaj preosjetljivosti (poznat kao sindrom preosjetljivosti ili DRESS) s vrućicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim testovima funkcije jetre i sindromom nestajanja žučovoda (uništavanje i nestajanje intrahepatičnog dijela žučovoda) 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.

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

⁴U 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.

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

⁶Kožne 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). 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.

m prekidom bilo kojeg sumnjivog lijeka.

Ako se takve reakcije pojave, mora se odmah prekinuti primjena alopurinola. Nakon oporavka od blagih reakcija, alopurinol se može ponovo uvesti u malim dozama (npr. 50 mg dnevno) i postepeno povećavati 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. Ako se takve reakcije pojave u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, alopurinol se mora odmah prekinuti i više se ne smije primijeniti.

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

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

⁹Pojava 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 se traži 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 koji uključuju mučninu, povraćanje, proljev i vrtoglavicu. 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 urične (mokraćne) kiseline

ATK oznaka: M04AA01

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol snižuju 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 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

Vežanje alopurinola za proteine plazme je zanemarivo, pa stoga varijacije u vezivanju za proteine ne mijenjaju značajno klirens. Pravidni 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. Ostali metaboliti alopurinola uključuju alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Oko 20% primijenjenog alopurinola izlučuje se fecesom unutar 48 do 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. Poluvrijeme eliminacije alopurinola u plazmi je oko 0,5 do 1,5 sata.

Oksipurinol je manje potentan 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 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 urinom, ali mu je poluvrijeme eliminacije dulje 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 dizajnu studija i/ili klirensu kreatinina u bolesnika.

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Klirens alopurinola i oksipurinola značajno je smanjen u bolesnika sa oslabljenom 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, su imali 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.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Citogenetska ispitivanja pokazala su da alopurinol ne izaziva aberacije 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.

Kancerogenost

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

Teratogenost

U studiji s miševima koji su primali intraperitonealne doze alopurinola od 50 ili 100 mg/kg tijekom 10. ili 13. dana gestacije uočene su abnormalnosti fetusa. S druge strane, u sličnoj studiji sa štakorima koji su primali dozu od 120 mg/kg tijekom 12. dana gestacije, nisu uočene 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 8. do 16. dana gestacije, 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

celuloza, mikrokristalična
celuloza
krosповidon
makrogol 4000
magnezijev stearat
povidon (Mw 29000)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 (5x10) tableta u blister (PVC/Al ili PP/Al blister) pakiranju

100 (10x10) tableta u blister (PVC/Al ili PP/Al blister) pakiranju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb.

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-236648946

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.07.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. prosinca 2025.