

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alopurinol HF, 100 mg, tablete

INN: alopurinol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alopurinol HF, 100 mg , tablete

Jedna tableta sadrži:

alopurinol 100 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Alopurinol HF, 100 mg , tablete

Tableta.

Okrugle tablete bele do skoro bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alopurinol HF je indikovano za smanjenje stvaranja urata/mokraćne kiseline u stanjima u kojima već postoje depoziti urata/mokraćne kiseline (npr. urični artritis, kožni depoziti, nefrolitijaza), ili postoji rizik od stvaranja ovih depozita (npr. terapija maligniteta koja može da dovede do akutne urikozurične nefropatije).

Klinička stanja u kojima može doći do stvaranja depozita urata/mokraćne kiseline su:

- idiopatski giht,
- urolitijaza,
- akutna urikozurična nefropatija,
- neoplazija i mijeloproliferativna oboljenja sa intenzivnim ćelijskim obrtom, u kojima visoki nivoi urata nastaju spontano ili posle citotoksične terapije,
- izvesni enzimski poremećaji koji dovode do povećane produkcije urata, kao što su poremećaji:
 - hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaze, uključujući *Lesch-Nyhan* sindrom,
 - glukozo-6-fosfataze, uključujući poremećaj deponovanja glikogena,
 - fosforibozilpirofosfat sintetaze,
 - fosforibozilpirofosfat amidotransferaze,
 - adenin fosforiboziltransferaze.

Alopurinol se koristi za lečenje 2,8-dihidroksiadenin (2,8-DHA) renalne kalkuloze koja nastaje usled smanjene aktivnosti adenin fosforiboziltransferaze.

Alopurinol je indikovano za lečenje rekurentne mešovite kalcijumsko-oksalatne renalne kalkuloze u prisustvu hiperurikozurije, kada povećani unos tečnosti, dijetetski režim ishrane i slične mere nemaju efekta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Terapiju treba započeti manjom dozom, na primer od 100 mg dnevno, kako bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija. Dozu treba povećati samo ako se ne postigne odgovarajući efekat na serumske urate. Savetuje se poseban oprez kod smanjene funkcije bubrega (*videti odeljak 4.2 Oštećenje funkcije bubrega*). Preporučuju se sledeće šeme doziranja:

- 100 do 200 mg dnevno kod blažih slučajeva;
- 300 do 600 mg dnevno kod umereno teških stanja;
- 700 do 900 mg kod teških stanja.

Dozu veću od 300 mg treba dati u podeljenim dozama, tako da nijedna pojedinačna doza ne prelazi 300 mg. Ukoliko je potrebno doziranje prema telesnoj masi (mg/kg), preporučuje se doza od 2-10 mg/kg telesne mase dnevno.

Deca

Deca ispod 15 godina: 10 – 20 mg/kg telesne mase dnevno, do maksimalnih 400 mg dnevno. Alopurinol se retko primenjuje kod dece, osim u slučaju malignih oboljenja (naročito leukemije) i određenih enzimskih poremećaja kao što je *Lesch-Nyhan* sindrom.

Stariji pacijenti

U nedostatku konkretnih podataka, treba koristiti najmanju dozu koja daje adekvatno sniženje koncentracije urata. Posebnu pažnju treba obratiti na doziranje kod oštećene funkcije bubrega (*videti odeljak 4.2 Oštećenje funkcije bubrega i odeljak 4.4*).

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na to da se alopurinol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, oštećena funkcija bubrega može da dovede do retencije leka i/ili njegovih metabolita sa posledičnim produženjem poluvremena eliminacije iz plazme. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega, savetuje se primena doze manja od 100 mg dnevno ili pojedinačna doza od 100 mg u vremenskim intervalima dužim od 24 sata.

Ukoliko postoji mogućnost praćenja koncentracije oksipurinola u plazmi, dozu treba prilagoditi tako da se koncentracija oksipurinola u plazmi održava ispod 100 mikromola/L (15,2 mg/L).

Alopurinol i njegovi metaboliti eliminišu se bubrežnom dijalizom. Ukoliko je dijalizu potrebno sprovesti dva do tri puta nedeljno, treba razmotriti primenu alternativnog režima doziranja od 300-400 mg alopurinola neposredno posle svake dijalize, bez primene leka u međuvremenu.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre trebalo bi da koriste smanjene doze alopurinola. Tokom ranih faza terapije preporučuje se periodična biohemijska kontrola funkcije jetre.

Terapija stanja sa intenzivnim metaboličkim obrtom urata (npr. neoplazma, Lesch-Nyhan sindrom)

Pre započinjanja citotoksične terapije, preporučuje se primena alopurinola za korekciju postojeće hipeurikemije i/ili hiperurikozurije. Važno je obezbediti odgovarajuću hidraciju kako bi se održala optimalna diureza, uz nastojanje da se urin alkalizuje u cilju povećanja rastvorljivosti urata/mokraćne kiseline u urinu. Doza alopurinola treba da bude na donjoj granici vrednosti iz preporučenog režima doziranja.

U slučaju da su uratna nefropatija ili druga patološka stanja ugrozila funkciju bubrega, treba se pridržavati saveta u vezi doziranja navedenih u odeljku 4.2 Oštećenje funkcije bubrega.

Ovi postupci mogu da smanje rizik od pojave komplikacija u kliničkoj slici usled taloženja ksantina i/ili oksipurinola. Videti odeljke 4.5 i 4.8.

Monitoring

Dozu treba prilagoditi na osnovu praćenja koncentracije urata u serumu i koncentracije urata/mokraćne kiseline u urinu u odgovarajućim intervalima.

Način primene

Lek Alopurinol HF se uzima *per os* jednom dnevno, nakon obroka. Dobro se toleriše, naročito po uzimanju hrane. Ukoliko je dnevna doza veća od 300 mg i ukoliko se javi gastrointestinalna intolerancija, preporučuje se primena leka u podeljenim dozama.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sindrom hipersenzitivnosti na lek (DRESS), Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza TEN

Reakcije preosetljivosti na alopurinol mogu da se ispolje na različite načine, uključujući makulopapularni egzantem, sindrom hipersenzitivnosti na lek (takođe poznat kao reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima – DRESS) i SJS/TEN. Ove reakcije ujedno predstavljaju i kliničke dijagnoze pa se na osnovu njihove kliničke slike donose odluke u pogledu terapije. Ukoliko se takve reakcije pojave u bilo kom trenutku tokom lečenja, treba **odmah** prekinuti terapiju alopurinolom. Ovaj lek se ne sme ponovo uvoditi kod pacijenata kod kojih se razvio sindrom hipersenzitivnosti i SJS/TEN. Kortikosteroidi mogu da budu od koristi u rešavanju kožnih reakcija preosetljivosti (*videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva – Poremećaji imunskog sistema i poremećaji kože i potkožnog tkiva*).

HLA-B*5801 alel

Pokazano je da je HLA-B*5801 alel povezan sa rizikom od razvoja sindroma hipersenzitivnosti i SJS/TEN prilikom primene alopurinolom. Učestalost zastupljenosti HLA-B*5801 alela u velikoj meri varira među etničkim grupama: javlja se u 20% populacije Han Kineza, u 8-15% Tajlandske populacije, u oko 12% korejske populacije i kod 1-2% osoba japanskog ili evropskog porekla. Trebalo bi razmotriti skrining za HLA-B*5801 alel (genotipizacija) pre započinjanja terapije alopurinolom, ako se radi o subpopulaciji pacijenata kod kojih je prevalenca ovog alela visoka. Kod ovih pacijenata hronično oboljenje bubrega može dodatno povećati rizik. U slučaju da genotipizacija nije moguća, pre započinjanja terapije kod pacijenata ovih etničkih grupa (Han Kinezi, tajlandska ili korejska populacija) trebalo bi oprezno proceniti da li korist od primene leka prevazilazi potencijalni rizik. Korist od primene genotipizacije nije utvrđena kod pacijenata drugih populacija. Ako se za pacijenta zna da je nosilac HLA-B*5801 alela (naročito ako se radi o etničkoj grupi Han Kineza, tajlandskoj ili korejskoj populaciji), alopurinol se može primeniti samo ukoliko nema drugih terapijskih opcija i ako korist od primene leka prevazilazi rizik od pojave neželjenih dejstava. Potreban je pojačani oprez pri praćenju pojave znakova sindroma hipersenzitivnosti ili SJS/TEN-a. Pacijente treba upozoriti o neophodnosti momentalnog prekida terapije kod pojave prvih simptoma.

Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) se mogu javiti čak i kod pacijenata koji nisu nosioci HLA-B*5801 alela i bez obzira na njihovu etničku pripadnost.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega potrebno je smanjiti dozu leka. Pacijenti koji se leče od hipertenzije i srčane insuficijencije, a u terapiji koriste npr. diuretike ili ACE- inhibitore, mogu imati i istovremeno oštećenje funkcije bubrega, pa se zbog toga kod ove grupe bolesnika preporučuje poseban oprez pri davanju alopurinola.

Hronična insuficijencija bubrega, uz istovremenu primenu diuretika, a posebno tiazida, dovođena je u vezu sa povećanim rizikom od alopurinolom izazvanih SJS/TEN i drugih teških reakcija preosetljivosti.

Asimptomatska hiperurikemija

Asimptomatska hiperurikemija sama za sebe, uglavnom se ne smatra indikacijom za primenu leka Alopurinol HF. Odgovarajuća dijeta i odgovarajući unos tečnosti, uz tretiranje osnovnog uzroka ovog poremećaja, mogu biti dovoljni za njegovu adekvatnu korekciju.

Akutni napad gihta

Terapiju alopurinolom ne bi trebalo započinjati pre nego što se akutni napad gihta u potpunosti ne smiri, jer može da isprovocira nastanak novih napada.

U ranim fazama terapije, lek Alopurinol HF kao i ostali urikozuričnih agensi, može precipirati akutni napad uričnog artritisa. Zbog toga se savetuje profilaktička primena odgovarajućeg antiinflamatornog leka ili kolhicina u trajanju od najmanje mesec dana. Treba konsultovati literaturu u vezi podataka o odgovarajućem doziranju, merama opreza i upozorenjima.

Ukoliko se akutni napad razvije kod pacijenata koji već uzimaju alopurinol, terapiju treba nastaviti sa istim dozama ovog leka, uz istovremeno lečenje akutnog napada odgovarajućim antiinflamatornim lekom.

Taloženje ksantina

U stanjima u kojima je nivo urata značajno povećan (npr. maligne bolesti i njihova terapija, *Lesch-Nyhan* sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu, u retkim slučajevima, može da poraste u dovoljnoj meri da dovede do njegovog taloženja u urinarnom traktu. Uz adekvatnu hidraciju i postizanje optimalnog razređenja urina, rizik od taloženja ksantina može da se svede na minimum.

Impakcija (zaglavljenje) uratnih renalnih kalkulusa

Adekvatna terapija lekom Alopurinol HF može dovesti do rastvaranja velikih uratnih kalkulusa u bubrežnoj karlici, sa veoma malom verovatnoćom zaglavljivanja u ureteru.

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

Povećane vrednosti TSH ($>5,5 \mu\text{ i.j./mL}$), uočene su kod pacijenata kod kojih postoji dugotrajna primena alopurinola (5,8%) u dugotrajnim, produženim ispitivanjima otvorenog dizajna. Potreban je oprez prilikom primene leka Alopurinola HF kod pacijenata kod kojih postoji alteracija funkcije štitaste žlezde.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

Azatioprin se metaboliše do 6-merkaptopurina koji se inaktiviše dejstvom ksantin-oksidade. Kada se 6-merkaptopurin ili azatioprin daju istovremeno sa alopurinolom, treba dati samo četvrtinu uobičajene doze 6-merkaptopurina ili azatioprina. Alopurinol, kao inhibitor ksantin-oksidade, produžava aktivnost ova dva leka.

Vidarabin (adenin arabinozid)

Dosadašnja saznanja ukazuju na to da je poluvreme eliminacije vidarabina iz plazme produženo u prisustvu alopurinola. Pri istovremenoj primeni alopurinola i vidarabina, savetuje se dodatna pažnja kako bi se prepoznali pojačani toksični efekti.

Salicilati i urikozurici

Oksipurinol, metabolit alopurinola, koji i sam ima terapijsko dejstvo, izlučuje se putem bubrega na sličan način kao i urati. Samim tim, lekovi sa urikozuričnim dejstvom, kao što je probenecid ili velike doze salicilata, mogu

da ubrzaju eliminaciju oksipurinola. To može da dovede do smanjenja terapijskog dejstva alopurinola, ali je značaj tog efekta potrebno proceniti individualno kod svakog pacijenta.

Hlorpropamid

U slučaju kada se alopurinol primenjuje istovremeno sa hlorpropamidom kod oslabljene funkcije bubrega, postoji povećan rizik od produženog hipoglikemijskog dejstva jer dolazi do kompeticije između alopurinola i hlorpropamida u pogledu njihove ekskrecije u renalnim tubulima.

Antikoagulansi tipa kumarina

Retko se beleži pojačano dejstvo varfarina i drugih antikoagulanasa tipa kumarina pri istovremenoj primeni sa alopurinolom. Zbog toga se savetuje pažljivo praćenje svih pacijenata na antikoagulantnoj terapiji.

Fenitoin

Alopurinol može da inhibira oksidaciju fenitoina u jetri, ali klinički značaj toga još uvek nije utvrđen.

Teofilin

Alopurinol može da inhibira metabolizam teofilina. Mehanizam interakcije može se objasniti učestvovanjem ksantin-oksidade u biotransformaciji teofilina kod ljudi. Nivo teofilina treba pratiti kod pacijenata koji započinju terapiju alopurinolom, ili im se uvode veće doze ovog leka.

Ampicilin/amoksicilin

Povećanje učestalosti pojave kožnog osipa zabeleženo je kod pacijenata na kombinovanoj terapiji ampicilinom ili amoksicilinom sa alopurinolom, u odnosu na pacijente na monoterapiji. Uzrok ovog zabeleženog udruženog dejstva još uvek nije utvrđen. I pored toga, kod pacijenata koji su na terapiji alopurinolom, preporučuje se primena terapijske paralele ampicilinu ili amoksicilinu gde god je to moguće.

Citostatici

Prilikom istovremene primene alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkil-halogenidi), zabeležena je češća pojava krvnih diskrazija, nego kada se citostatici primenjuju sami. Iz tog razloga se praćenje krvne slike mora raditi u redovnim intervalima.

Ciklosporin

Postoje podaci koji ukazuju na mogućnost porasta koncentracije ciklosporina u plazmi pri istovremenoj primeni alopurinola. Treba imati u vidu i mogućnost pojačane toksičnosti ciklosporina ako se ova dva leka primenjuju istovremeno.

Didanozin

Kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa HIV-om koji su primali didanozin, C_{max} i PIK vrednosti didanozina u plazmi bile su približno udvostručene pri istovremenoj primeni alopurinola (300 mg), a bez uticaja na terminalno poluvreme eliminacije. Zbog toga, prilikom istovremene primene ova dva leka, trebalo bi smanjiti dozu didanozina.

Diuretici

Postoje podaci o interakciji između alopurinola i furosemida, koja dovodi do povećanja koncentracije urata u serumu i oksipurinola u plazmi.

Zabeležen je i povećani rizik od pojave preosetljivosti kada je alopurinol primenjen sa diureticima, naročito sa tiazidima, a što je posebno izraženo kod oštećenja funkcije bubrega.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori)

Kod istovremene primene alopurinola i ACE inhibitora, pogotovo u slučaju postojanja oštećenja funkcije bubrega, prijavljen je povećani rizik od pojave preosetljivosti.

Aluminijum hidroksid

Terapijsko dejstvo alopurinola može biti oslabljeno prilikom istovremene primene aluminijum hidroksida. Iz tog razloga, interval između primene ova dva leka trebalo bi da iznosi najmanje 3 sata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene leka Alopurinol HF u trudnoći kod ljudi, iako je u širokoj primeni već dugi niz godina bez vidljivih štetnih posledica (videti odeljak 5.3).

Tokom trudnoće, alopurinol treba upotrebljavati samo ako ne postoji bezbednija alternativa ovom leku, kao i ukoliko sama bolest nosi rizike za majku ili za plod.

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol se izlučuju u majčino mleko. Kod dojilja koje su uzimale lek Alopurinol HF u dozi od 300 mg na dan, izmerene su koncentracije od 1,4 mg/L alopurinola i 53,7 mg/L oksipurinola u mleku. Međutim, ne postoje podaci koji se odnose na efekte alopurinola ili njegovih metabolita na odojče.

Ne preporučuje se primena alopurinola tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pošto su kod pacijenata koji su primali alopurinol zabeležene neželjene reakcije, kao što su somnolencija, vertigo i ataksija, savetuje se oprez prilikom upravljanja vozilima, rukovanja mašinama ili učestvovanja u opasnim aktivnostima, sve dok pacijenti ne budu sasvim sigurni da alopurinol neće ometati izvođenje ovakvih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Za ovaj lek ne postoje savremeniji klinički podaci i medicinska dokumentacija koji bi mogli da posluže za utvrđivanje učestalosti javljanja neželjenih dejstava. Neželjena dejstva mogu da variraju po učestalosti javljanja, u zavisnosti od primljene doze, kao i od kombinovanja sa drugim lekovima.

Dole navedene kategorije učestalosti javljanja neželjenih reakcija na alopurinol, rezultat su procene, jer za mnoge reakcije ne postoje odgovarajući podaci za izračunavanje učestalosti njihovog javljanja. Neželjene reakcije na ovaj lek, koje su prijavljene tokom postmarketinškog praćenja, stavljene su u kategoriju retkih ili veoma retkih.

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: *veoma česta* ($>1/10$), *česta* ($>1/100$ do $<1/10$), *povremena* ($>1/1000$ do $<1/100$), *retka* ($>1/10000$ do $<1/1000$), *veoma retka* ($<1/10000$) i *nepoznata učestalost* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije povezane sa primenom alopurinola su retke i uglavnom blaže prirode. Njihova učestalost je, međutim, veća kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre.

Neželjena dejstva

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	veoma retko	furunkuloza
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma retko	agranulocitoza ¹ aplastična anemija ¹ trombocitopenija ¹
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	reakcije preosetljivosti ²
	veoma retko	angioimunoblastni limfom T ćelija ³ anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma retko	dijabetes melitus hiperlipidemija
Psihijatrijski poremećaji	veoma retko	depresija

Poremećaji nervnog sistema	veoma retko	koma paraliza ataksija periferna neuropatija parestezija somnolencija glavobolja disgeuzija
	nepoznata učestalost	aseptični meningitis
Poremećaji oka	veoma retko	katarakta poremećaj vida makulopatija
Poremećaji uha i labirinta	veoma retko	vertigo
Kardiološki poremećaji	veoma retko	angina pectoris bradikardija
Vaskularni poremećaji	veoma retko	hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	povremeno	povraćanje ⁴ nauzeja ⁴ dijareja
	veoma retko	hematemeza steatoreja stomatitis poremećaj peristaltike creva
Hepatobilijarni poremećaji	povremeno	biohemijski parametri funkcije jetre van normalnih opsega ⁵
	retko	hepatitis (uključujući hepatičnu nekrozu i granulomatozni hepatitis) ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	retko	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	veoma retko	angioedem ⁷ medikamentozni egzantem alopecija promene u boji kose
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	veoma retko	hematurija uremija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	veoma retko	sterilitet kod muškaraca erektilna disfunkcija ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma retko	edem opšta slabost astenija pireksija ⁸
Ispitivanja	često	Povećanje vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi ⁹

1. Veoma retko su zabeleženi slučajevi trombocitopenije, agranulocitoze i aplastične anemije, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i/ili jetre, što je dodatni argument za posebno pažljivo praćenje ove grupe pacijenata.
2. Poremećaj odložene multiorganske preosetljivosti (poznat kao sindrom preosetljivosti ili DRESS) može se manifestovati u kombinaciji sa: groznicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, biohemijskim

parametrima jetre van normalnih opsega i sindromom nestanka žučnih kanala (destrukcija i nestanak intrahepatičnih žučnih kanala). Drugi organi takođe mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard i kolon). Do pojave ovih simptoma može doći u bilo kom trenutku tokom terapije i tada je neophodno ODMAH i TRAJNO obustaviti primenu alopurinola.

Kod pacijenata sa sindromom hipersenzitivnosti (DRESS) i SJS/TEN-om, ne treba pokušavati sa ponovnim uvođenjem ovog leka. Primena kortikosteroida može biti od koristi u rešavanju kožnih reakcija preosetljivosti. Generalizovane reakcije preosetljivosti javljale su se obično kada su bili prisutni i poremećaji na nivou bubrega i/ili jetre, što se pogotovo odnosi na slučajeve sa smrtnim ishodom.

3. Angioimunoblastni limfom T ćelija zabeležen je veoma retko nakon biopsije kod generalizovane limfadenopatije, a po svemu sudeći, sa prestankom primene alopurinola dolazi do njegovog povlačenja.
4. U ranim kliničkim ispitivanjima, zabeleženi su nauzeja i povraćanje. Podaci koji su kasnije dobijeni, ukazuju na to da ove reakcije ne predstavljaju značajan problem i da se mogu izbeći uzimanjem alopurinola posle obroka.
5. Hepatična disfunkcija je zabeležena, i to bez očiglednih dokaza o postojanju generalizovane preosetljivosti.
6. Kožne reakcije su najčešće neželjene reakcije i mogu se javiti u bilo kom trenutku tokom trajanja terapije. Mogu biti u vidu pruritusa, makulopapularnog osipa, perutanja kože, purpure, a retko u vidu eksfolijacije, kao kod *Stevens-Johnson*-ovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN). Ako se ove reakcije jave, terapiju alopurinolom treba ODMAH obustaviti. Najveći rizik za pojavu SJS i TEN-a, ili drugih ozbiljnih reakcija preosetljivosti, prisutan je tokom prvih nedelja primene terapije. Najbolji rezultati u lečenju tih reakcija postižu se ranom dijagnozom i hitnom obustavom primene bilo kog leka za koga se sumnja da je njihov uzrok. Po oporavku od blažih neželjenih reakcija, alopurinol se može, ukoliko je to potrebno, ponovo uvesti u terapiju, za početak u malim dozama (npr. 50 mg/dan), a potom se doze mogu postepeno povećavati. Treba razmotriti i skrining na prisustvo HLA-B*5801 alela pre ponovnog uvođenja alopurinola. Ako se osip ponovo javi, alopurinol treba TRAJNO isključiti iz terapije, jer može doći do ozbiljnih reakcija preosetljivosti (*videti odeljak 4.8 Poremećaji imunog sistema*). Ukoliko se ne može isključiti mogućnost pojave SJS/TEN-a ili drugih teških reakcija preosetljivosti, alopurinol NE TREBA ponovo uvesti u terapiju zbog opasnosti od pojave teških ili čak neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom. Klinička dijagnoza SJS/TEN ili drugih ozbiljnih reakcija preosetljivosti i dalje predstavlja osnovu za donošenje odluka u pogledu terapije.
7. Zabeleženi su slučajevi angioedema sa i bez znakova i simptoma u većoj meri generalizovane reakcije preosetljivosti na alopurinol.
8. Groznica se može javiti sa ili bez znakova i simptoma u većoj meri generalizovane reakcije preosetljivosti na alopurinol (*videti odeljak 4.8 Poremećaji imunskog sistema*).
9. Pojava povećanja tireostimulišućeg hormona (TSH) u relevantnim studijama nije pokazala uticaj na vrednosti slobodnog T4, niti je nivo TSH-a ukazivao na subklinički hipotireoidizam.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Zabeležen je slučaj gde i posle unosa 22,5 g alopurinola nije došlo do pojave neželjenih dejstava. Kod pacijenta koji je uneo 20 g alopurinola, uočeni su simptomi i znaci kao što su nauzeja, povraćanje, dijareja i vrtoglavica. Oporavak je usledio po primeni opštih suportivnih mera.

Lečenje

Resorpcija velikih doza alopurinola može da dovede do jake inhibicije aktivnosti ksantin-oksidade, što ne bi trebalo da izazove neželjene reakcije, osim u slučaju interakcija sa drugim lekovima koji se istovremeno uzimaju, a posebno sa 6-merkaptopurinom, i/ili azatioprinom. Ako dođe do predoziranja, treba primeniti odgovarajuću hidraciju u cilju održavanja optimalne diureze, koja olakšava ekskreciju alopurinola i njegovih metabolita. Ukoliko je potrebno, može se primeniti i hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Preparati za lečenje gihta; inhibitori sinteze mokraćne kiseline

ATC kod: M04AA01

Mehanizam dejstva

Alopurinol je inhibitor ksantin-oksidade. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol, snižavaju nivo mokraćne kiseline u plazmi i urinu inhibicijom ksantin-oksidade, enzima koji katalizuje oksidaciju hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu.

Farmakodinamska dejstva

Osim inhibicije katabolizma purina, kod nekih, ali ne svih pacijenata sa hiperurikemijom, biosinteza *de novo* purina se smanjuje mehanizmom negativne povratne sprege, putem inhibicije enzima hipoksantin-guanin-fosforiboziltransferaze. Drugi metaboliti alopurinola su alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Alopurinol je aktivan kada se primenjuje peroralno, uz brzu resorpciju iz gornjih delova gastrointestinalnog trakta. Alopurinol se detektuje u krvi 30-60 minuta nakon primene. Procenjena bioraspoloživost alopurinola varira između 67% i 90%.

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se oko 90 minuta nakon oralne primene, ali zatim brzo opada i posle 6 sati jedva da se može detektovati. Maksimalna koncentracija oksipurinola u plazmi postiže se 3-5 sati posle oralne primene alopurinola i znatno duže se održava.

Distribucija

Alopurinol se u zanemarljivoj meri vezuje za proteine plazme, zbog čega se smatra da varijacije u vezivanju za proteine plazme značajnije ne utiču na klirens alopurinola. Prividni volumen distribucije alopurinola iznosi približno 1,6 L/kg, što ukazuje na relativno visok stepen preuzimanja ovog leka od strane tkiva. Nema podataka o koncentracijama alopurinola u tkivima kod ljudi, ali je verovatno da se najveće koncentracije alopurinola i oksipurinola nalaze u jetri i crevnoj mukozi, gde je aktivnost ksantin-oksidade visoka.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Oko 20% oralno unetog alopurinola eliminiše se putem fecesa. Eliminacija alopurinola uglavnom se odvija metaboličkom konverzijom u oksipurinol pod dejstvom ksantin-oksidade i aldehid-oksidade, pri čemu se manje od 10% nepromenjenog leka izlučuje urinom. Alopurinol ima poluvreme eliminacije od 0,5 do 1,5 sati.

Oksipurinol je slabiji inhibitor ksantin-oksidade od alopurinola, ali je poluvreme eliminacije oksipurinola znatno duže i kod ljudi se procenjuje na 13 do 30 sati. Po primeni pojedinačne dnevne doze alopurinola, inhibicija ksantin-oksidade se održava 24 sata. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega dolazi do postepenog akumuliranja oksipurinola sve dok se ne postigne ravnotežno stanje koncentracije oksipurinola u plazmi. Kod ovih pacijenata, nakon primene 300 mg alopurinola na dan, koncentracija oksipurinola u plazmi iznosi 5-10 mg/L.

Oksipurinol se nepromenjen izlučuje putem urina, ali ima dugo poluvreme eliminacije, zato što podleže tubularnoj resorpciji. Zabeležene vrednosti poluvremena eliminacije variraju između 13,6 i 29 sati. Velika odstupanja u ovim vrednostima mogu se objasniti razlikama u dizajnu studije i/ili u klirensu kreatinina kod pacijenata.

Farmakokinetika kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega

Klirens alopurinola i oksipurinola značajno je snižen kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, što kod dugotrajne terapije dovodi do povećane koncentracije u plazmi. Kod pacijenata kod kojih vrednosti klirensa variraju između 10 i 20 mL/min, posle produžene terapije alopurinolom u dozi od 300 mg dnevno, zabeležena je koncentracija oksipurinola u plazmi od oko 30 mg/L. Ovo je otprilike koncentracija koja bi se postigla dozom od 600 mg dnevno kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Zbog toga je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega potrebno smanjiti dozu.

Farmakokinetika kod starijih pacijenata

Farmakokinetika alopurinola kod starijih pacijenata nije izmenjena, za razliku od pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (*videti odeljak 5.2 Farmakokinetika kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega*).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mutagenost

Citogenetske studije pokazuju da alopurinol *in vitro* ne izaziva hromozomske aberacije u humanim ćelijama krvi pri koncentracijama do 100 mikrograma/mL i *in vivo* pri dozama do 600 mg dnevno u prosečnom vremenskom periodu od 40 meseci.

Alopurinol u *in vitro* uslovima ne dovodi do stvaranja nitroznih jedinjenja, niti ima uticaja na transformaciju limfocita.

Podaci dobijeni biohemijskim i drugim citološkim istraživanjima predstavljaju ubedljive dokaze da alopurinol nema štetna dejstva na DNK u bilo kojoj fazi ćelijskog ciklusa i da nije mutagen.

Karcinogenost

Alopurinol nije pokazao karcinogeno dejstvo kod miševa i pacova posle primene u vremenskom periodu do dve godine.

Teratogenost

Jedna studija kod miševa koji su primali doze alopurinola od 50 ili 100 mg/kg intraperitonealno, desetog ili trinaestogdana gestacije, za rezultat je imala fetalne anomalije, dok u sličnoj studiji na pacovima, posle primene

120 mg/kg dvanaestog dana gestacije, nisu uočene malformacije. Opsežna ispitivanja oralne primene visokih doza alopurinola kod miševa do 100 mg/kg dnevno, pacova do 200 mg/kg dnevno i kunića do 150mg/kg dnevno, tokom osmog i šesnaestog dana gestacije, nisu pokazala teratogeno dejstvo.

In vitro ispitivanje u cilju otkrivanja embriotoksičnosti na pljuvačnim žlezdama fetalnih miševa, ukazuje da alopurinol neće dovesti do embriotoksičnosti bez prethodnog toksičnog efekta po majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Alopurinol HF, 100 mg, tablete:

- skrob, kukuruzni
- celuloza, mikrokristalna,
- natrijum- skrobglikolat,
- talk,
- magnezijum-stearat,
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Alopurinol HF, 100 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC aluminijum blister u kome se nalazi 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 20 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE I PROIZVOĐAČ

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Alopurinol HF, 100 mg, tablete: 515-01-01737-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Alopurinol HF, 100 mg, tablete

Datum prve dozvole: 20.07.1994.

Datum obnove dozvole: 04.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2022.