



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Alopurinol HF, tablete, 100 mg
Pakovanje: blister, 2 x 20 tableta

Proizvođač:	HEMOFARM A.D. VRŠAC
Adresa:	Beogradski put b.b., Vršac, Republika Srbija
Podnosilac zahteva:	HEMOFARM A.D. VRŠAC
Adresa:	Beogradski put b.b., Vršac

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 kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Alopurinol HF, 100 mg, tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Alopurinol se koristi za smanjenje stvaranja urata/mokraćne kiseline u stanjima u kojima već postoje depoziti urata/mokraćne kiseline (giht, nefrolitijaza), ili postoji rizik od stvaranja ovih depozita (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,
 - glukoza-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

Odrasli

Terapiju treba započeti manjom dozom, npr. od 100 mg dnevno, kako bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija i povećati je samo ako se ne postigne odgovarajući efekat na serumske urate. Savetuje se poseban oprez kod renalne insuficijencije (*videti doziranje kod pacijenta sa oštećenjem bubrežne funkcije*). 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 zadovoljavajuće sniženje koncentracije urata. Posebnu pažnju treba obratiti na doziranje kod renalne insuficijencije (*videti doziranje u delu Oštećenje bubrežne funkcije i odeljak 4.4*).

Oštećenje bubrežne funkcije

S obzirom da se alopurinol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, oštećenje bubrežne funkcije može da dovede do retencije leka i/ili njegovih metabolita sa posledičnim produženjem poluvremena eliminacije iz plazme. Kod teške renalne insuficijencije, savetuje se doza manja od 100 mg dnevno ili pojedinačna doza od 100 mg u vremenskim intervalima dužim od 24 sata.

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

Lek Alopurinol HF i njegovi metaboliti uklanjaju se bubrežnom dijalizom. Ukoliko je dijalizu potrebno sprovoditi 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 (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 doznog režima.

U slučaju da su uratna nefropatija ili druga patološka stanja ugrozila bubrežnu funkciju, treba se pridržavati saveta u vezi doziranja navedenih u delu *Oštećenje bubrežne funkcije*.

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

Monitoring

Dozu treba podešavati 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, posle obroka. Dobro se toleriše, naročito po uzimanju hrane. Ukoliko je dnevna doza viša od 300 mg i dođe do ispoljavanja gastrointestinalne intolerancije, preporučuje se primena leka u podeljenim dozama.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (*videti odeljak 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, DRESS, 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 terapije, treba **smesta** obustaviti davanje alopurinola. 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 Neželjena dejstva – Imunološki poremećaji i poremećaji na nivou 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 udruženih sa terapijom alopurinolom. Učestalost zastupljenosti HLA-B*5801 alela u velikoj meri varira među etničkim grupama: javlja se u 20% populacije Han Kineza, u oko 12% korejske

populacije i kod 1-2% osoba japanskog ili evropskog porekla. Korist od primene genotipizacije kao skrining metode u donošenju terapijskih odluka kod primene alopurinola, još uvek nije utvrđena. Ako se za pacijenta zna da je nosilac HLA-B*5801 alela, primena alopurinola može da dođe u obzir samo 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 .

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 stoga kod ove grupe bolesnika preporučuje poseban oprez pri davanju alopurinola.

Hronična renalna insuficijencija, 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 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 alopurinolom, kao i kod ostalih urikozuričnih agenasa, može doći do pojave napada uričkog artritisa. Stoga 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 povišen (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 alopurinolom može da dovede do rastvaranja velikih uratnih kalkulusa u bubrežnoj karlici, sa veoma malom verovatnoćom zaglavljivanja u ureteru.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

6-merkaptopurin i azatioprin

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

Vidarabin (adenin arabinozid)

Dosadašnja saznanja ukazuju na to da je poluvreme eliminacije vidarabina iz plazme produženo pod dejstvom 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 istovremenog davanja alopurinola sa hlorpropamidom kod oslabljene bubrežne funkcije, postoji povećan rizik od produženog hipoglikemijskog dejstva jer dolazi do konkurencije 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. Stoga 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-oksidadze 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.

Ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, mehloretamin

Kod pacijenata sa neoplastičnim sindromom (osim leukemije), na terapiji alopurinolom, zabeleženi su slučajevi pojačanja supresije koštane srži izazvane ciklofosfamidom i drugim citotoksičnim lekovima. Međutim, u dobro kontrolisanom ispitivanju na pacijentima koji su primali ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin i/ili mehloretamin (hlormetin hidrohlorid), alopurinol nije doveo do pojačanja toksičnog dejstva ovih citotoksičnih lekova.

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 daju istovremeno.

Didanozin

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

Diuretici

Postoje podaci o interakciji između alopurinola i furosemda, koja dovodi do povišenja 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 bubrežne funkcije.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori)

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

4.6 Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući dokazi o bezbednosti primene alopurinola u trudnoći, iako je ovaj lek u širokoj upotrebi već dugi niz godina bez uočenih negativnih posledica usled njegove primene. 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

Raspoloživi podaci ukazuju na to da se alopurinol i oksipurinol izlučuju u majčino mleko. Kod dojilja koje su uzimale alopurinol 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 i njegovih metabolita na odojče.

Odluka o prestanku dojenja ili o obustavljanju/privremenom prestanku terapije alopurinolom, treba doneti imajući u vidu prednosti dojenja za dete i koristi primene terapije po majku.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom 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 motornim 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* ($>1/100$ i $<1/10$), *povremena* ($>1/1000$ i $<1/100$), *retka* ($>1/10\ 000$ i $<1/1000$) i *veoma retka* ($<1/10\ 000$).

Neželjene reakcije povezane sa primenom alopurinola su retke i uglavnom su 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 na nivou krvi i limfnog sistema	veoma retko	agranulocitoza ¹ aplastična anemija ¹ trombocitopenija ¹
Imunološki poremećaji	povremeno	reakcije preosetljivosti ²
	veoma retko	angioimunoblastni limfom T ćelija ³ (stari naziv: angioimunoblastna limfadenopatija sa disproteinemijom)
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 poremećaj čula ukusa
Poremećaji na nivou oka	veoma retko	katarakta poremećaj vida makulopatija
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	veoma retko	vertigo
Kardiološki poremećaji	veoma retko	angina pektoris bradikardija
Vaskularni poremećaji	veoma retko	hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	povremeno	povraćanje ⁴ nauzeja ⁴
	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 na nivou kože i potkožnog tkiva	često	osip
	retko	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	veoma retko	angioedem ⁷ medikamentozni egzantem alopecija promene u boji kose
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	veoma retko	hematurija uremija
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	veoma retko	sterilitet kod muškaraca erektilna disfunkcija ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma retko	edem opšta slabost astenija pireksija ⁸

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. Teške reakcije preosetljivosti, uključujući i kožne reakcije udružene sa ekfolijacijom, groznicom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom i/ili eozinofilijom (DRESS), kao

i *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) javljaju se retko (*videti Poremećaji kože i potkožnog tkiva*). Udruženi vaskulitis i tkivni odgovor mogu se ispoljiti na različite načine, uključujući hepatosplenomegaliju, hepatitis, sindrom „nestajanja“ žučnih puteva (destrukcija i gubitak intrahepatičnih žučnih puteva), oštećenje bubrežne funkcije i veoma retko, u vidu konvulzija. Drugi organi takođe mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard i kolon). Veoma retko se beleži anafilaktički šok. Ukoliko do ovih reakcija ipak dođe, to se može desiti bilo kada tokom trajanja terapije. U takvim slučajevima, terapiju alopurinolom treba obustaviti ODMAH i TRAJNO.

Kod pacijenata sa sindromom hipersenzitivnosti (DRESS) i SJS/TEN-om, ne treba pokušavati sa ponovnim uvođenjem ovog 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 fatalnim ishodom.

3. Angioimunoblastni limfom T ćelija zabeležen je veoma retko i to kao rezultat biopsije kod generalizovane limfadenopatije, a po svemu sudeći, sa prestankom primene alopurinola dolazi do njegovog povlačenja.
4. U prvim 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, purpura, a retko u vidu ekfolijacije, kao kod *Stevens-Johnson-ovog* sindroma i toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN). Ako se ove reakcije jave, terapiju alopurinolom treba ODMAH obustaviti. Najveći rizik za pojavu SJS i TEN-a, ili drugih ozbiljnih reakcija 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*58:01 alela pre ponovnog uvođenja alopurinola. Ako se osip ponovo javi, alopurinol treba TRAJNO isključiti iz terapije, jer može doći do ozbiljnih reakcija preosetljivosti (*videti Poremećaji imunog sistema*). Ukoliko se ne može isključiti mogućnost pojave SJS/TEN-a ili drugih teških reakcija preosetljivosti, alopurinol ne treba ponovo uvoditi u terapiju zbog opasnosti od pojave teških ili čak fatalnih neželjenih reakcija. Klinička dijagnoza SJS/TEN ili drugih ozbiljnih reakcija 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 većinom generalizovane reakcije preosetljivosti na alopurinol (*videti Imunološki poremećaji*).

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

Farmakodinamska dejstva

Broj rešenja: 515-01-01095-16-001 od 02.11.2016.za lek Alopurinol HF, tableta, 40 x (100 mg)

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 gornjeg gastrointestinalnog trakta. U krvi se detektuje 30-60 minuta po primeni. Procene bioraspoloživosti alopurinola kreću se između 67% i 90%.

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se oko 90 minuta po oralnoj primeni, 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 sluzokoži, gde je aktivnost ksantin oksidaze visoka.

Metabolizam

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

Eliminacija

Oko 20% peroralno unetog alopurinola eliminiše se putem fecesa. Eliminacija alopurinola uglavnom se odvija metaboličkom konverzijom u oksipurinol pod dejstvom ksantin-oksidge i aldehyd-oksidge, 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-oksidge 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-oksidge se održava 24 sata. Pacijenti sa očuvanom renalnom funkcijom postepeno će akumulirati oksipurinol sve dok se ne postigne ravnotežno stanje koncentracije oksipurinola u plazmi. Kod ovih pacijenata će, posle dnevnog unosa alopurinola u dozi od 300mg, plazma koncentracija oksipurinola iznositi 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 neslaganja u ovim vrednostima mogu se objasniti razlikama u dizajnu ispitivanja i/ili u klirensu kreatinina kod pacijenata.

Farmakokinetika kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom

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

Farmakokinetika kod starijih pacijenata

Farmakokinetika alopurinola kod starijih pacijenata nije izmenjena, osim u slučaju postojanja renalne insuficijencije (*videti Farmakokinetiku kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom*).

5.3. Preklinički 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 argumente u prilog tvrdnji 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 i trinaestog dana 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 zečeva do 150mg/kg dnevno, tokom osmog i šesnaestog dana gestacije, nisu pokazala teratogeno dejstvo.

In vitro ispitivanje na pljuvačnim žlezdama fetalnih miševa u cilju otkrivanja embriotoksičnosti, ukazalo je da se za alopurinol ne bi očekivalo da dovede do embriotoksičnosti bez toksičnog efekta i 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

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Alopurinol HF, 100 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje: PVC aluminijum blister sa po 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje: 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-01095-16-001 od 02.11.2016.za lek Alopurinol HF, tableta, 40 x (100 mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Alopurinol HF, 100 mg, tablete: 03-2601/94 /
515-01-01095-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Alopurinol HF, 100 mg, tablete: 20.07.1994. /
02.11.2016.god

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2016.god