

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ALOPURINOL BELUPO 100 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg alopurinola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 57 mg laktoze, kar ustreza 60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, ravne, okrogle, s prirezanim robom in brez oznak na obeh straneh.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alopurinol Belupo je indicirano za zdravljenje protina, nefropatij, ki jih povzroči hiperurikemija, ter za preprečevanje uratne in oksalatne nefrolitiazze. Uporabljamo ga za:

- zdravljenje in nadzor primarne kronične hiperurikemije (protina), še posebej v primerih, ko je uporaba urikozurikov kontraindicirana, ter za preprečevanje akutnih napadov protina in poškodb sklepov,
- preprečevanje in zdravljenje sekundarne hiperurikemije, ki jo povzročajo krvne diskrazije, kot so policitemija vera, mieloidna metaplazija, in zdravljenje le teh,
- preprečevanje in zdravljenje hiperurikemije, ki nastane kot posledica patološke razgradnje nukleoproteinov med obsevanjem ali zdravljenjem s citostatiki,
- preprečevanje in zdravljenje hiperurikemije, ki jo povzročajo težko ozdravljive bolezni, psoriaza ali uporaba tiazidnih diuretikov.

Zdravilo Alopurinol Belupo je indicirano pri otrocih le v izjemnih primerih, ko sekundarno hiperurikemijo povzroči zdravljenje težko ozdravljivih obolenj in v primerih prirojene anomalije presnove purina.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Alopurinol je treba uvesti v nizkem odmerku, npr. 100 mg/dan, da se zmanjša tveganje za neželene učinke, odmerek pa se sme zvišati le, če je odziv serumskih uratov nezadovoljiv. Posebna pozornost je potrebna, če je delovanje ledvic slabo.

Najmanjši učinkoviti odmerek je 100 – 200 mg, največji dovoljeni pa 900 mg na dan. Posamezni odmerek naj ne bo večji od 300 mg.

Plazemske koncentracije učinkovine alopurinol in njegovega presnovka aloksantina se ne ujemajo dobro z njihovim terapevtskim ali toksičnim učinkom. Zato je potrebno spremljati koncentracijo sečne kisline in po potrebi prilagoditi odmerek. Normalne serumske koncentracije uratov (do 60 µg/ml) dosežemo po 1 - 3 tednih zdravljenja z zdravilom Alopurinol Belupo.

V začetni fazi zdravljenja lahko pride do akutnih napadov protina, zato priporočamo zdravljenje s 100 mg na dan. Začetni odmerek lahko v času enega tedna postopoma zvišujemo (za 100 mg), dokler ne dosežemo ciljnih koncentracij sečne kisline v plazmi, vendar najvišjega dovoljenega dnevnega odmerka (900 mg) ne smemo prekoračiti.

Zdravljenje nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom 100 – 200 mg 2 do 3 krat na dan ali 300 mg 1 krat na dan.

Priporočeni vzdrževalni odmerek je od 200 do 300 mg na dan pri blagi ali od 400 do 600 mg pri srednje težki obliki protina.

#### Preprečevanje in zdravljenje hiperurikemije, ki je posledica zdravljenja težko ozdravljive bolezni.

Pri neoplastičnih obolenjih je začetni odmerek 600 do 800 mg na dan. Zdravljenje je potrebno začeti 2 – 3 dni pred začetkom kemoterapije ali obsevanja. Vzdrževalni odmerek je odvisen od količine sečne kisline v serumu.

#### Preprečevanje uratne urolitiaz

Predpisani odmerek je 100–200 mg 1 do 4 krat na dan ali 300 mg 1 krat na dan.

#### Preprečevanje oksalatne urolitiaz

Predpisani odmerek je 200–300 mg v enkratnem odmerku ali razdeljeno na več odmerkov.

#### Odmerjanje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo

Zaradi počasnejšega izločanja učinkovine alopurinol in aloksantina pri bolnikih z insuficienco ledvic je potrebno odmerek zmanjšati glede na obseg ledvične okvare. Naslednja preglednica prikazuje odmerjanje glede na očistek kreatinina:

OČISTEK KREATININA (ml/min)	ODMEREK ZDRAVILA
10 – 20	200 mg na dan
3 -10	do 100 mg na dan
3	100 mg v več kot 24 urah

#### Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z boleznimi jeter je priporočljivo uporabiti manjše odmerke zdravila. Na začetku zdravljenja so priporočene redne preiskave jetrne funkcije.

#### *Pediatrična populacija*

#### Odmerjanje pri hiperurikemiji, neoplastičnih boleznih, Lesch-Nyhanovem sindromu

Otroci, mlajši od 15 let: Priporočeni dnevni odmerek zdravila Alopurinol Belupo je 10 - 20 mg / kg telesne mase, največ do 400 mg / dan.

Mladostniki, stari od 15-18 let: Odmerjanje je enako kot pri odraslih.

Glede na odziv zdravljenja je pri otrocih potrebno po 48 urah odmerek prilagoditi.

### Način uporabe

Zaužitje zdravila se priporoča po jedi, da se zmanjša možnost pojava prebavnih motenj. Bolnik naj med zdravljenjem z zdravilom Alopurinol Belupo pije čim več tekočine, vsaj 2 do 3 l na dan. V času zdravljenja moramo vzdrževati nevtralen ali blago alkalen pH urina (z natrijevim hidrogenkarbonatom).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**V primerih, ko se pojavi kožni izpuščaj ali katerikoli drug znak preobčutljivosti, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti.**

#### **Preobčutljivostni sindrom, SJS in TEN**

Pri uporabi zdravila Alopurinol Belupo so poročali o življenjsko nevarnih kožnih reakcijah (kot sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)).

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo Alopurinol Belupo se lahko kažejo na različne načine, vključno z makulopapularnim eksantemom, preobčutljivostnim sindromom (znanim tudi kot DRESS) in SJS/TEN. Te reakcije so klinične diagnoze, njihove klinične oblike pa predstavljajo temelj za sprejemanje odločitev. Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava takih reakcij, je treba z dajanjem zdravila Alopurinol Belupo takoj prenehati. Bolnikov s preobčutljivostnim sindromom in SJS/TEN se ne sme ponovno izpostaviti zdravilu. Za obvladovanje preobčutljivostnih kožnih reakcij lahko uporabimo kortikosteroide. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih in jih skrbno nadzorovati glede pojava kožnih reakcij. Tveganje za pojav SJS in TEN je največje v prvih tednih zdravljenja. Če so prisotni simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. progresivni kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami sluznice) je treba zdravljenje z alopurinolom prekiniti. Najboljši rezultati pri obvladovanju SJS in TEN so bili doseženi z zgodnjo diagnostiko in takojšnjo prekinitvijo zdravljenja s katerim koli sumljivim zdravilom. Zgodnja prekinitvev ima za posledico boljšo prognozo. Bolnikov, ki so med zdravljenjem z zdravilom Alopurinol Belupo razvili SJS ali TEN, se ne sme ponovno izpostaviti zdravilu.

#### **Okvara jeter in ledvic**

Bolnikom z jetrno ali ledvično okvaro je treba odmerek zdravila zmanjšati. Zdravilo je treba dajati še posebej previdno bolnikom, ki se zdravijo zaradi hipertenzije ali srčnega popuščanja, npr. z diuretiki ali inhibitorji ACE, saj imajo ti bolniki morda tudi ledvično okvaro.

#### **Kronična okvara ledvic**

Pri bolnikih s kronično okvaro ledvic je povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij, vključno s pojavom SJS/TEN povezanim z alopurinolom. Posebno pozornost je potrebno nameniti znakom preobčutljivostnega sindroma ali SJS/TEN, bolnika pa je treba obvestiti naj nemudoma in trajno preneha z zdravljenjem ob prvem pojavu simptomov.

#### **Asimptomatska hiperurikemija**

Alopurinol običajno ni indiciran za zdravljenje asimptomatske hiperurikemije kot take. Stanje lahko popravimo s spremembo vnosa tekočin in hranil skupaj z obvladovanjem osnovnega vzroka.

#### **Alel HLA-B\*5801**

Dokazali so, da je alel HLA-B\*5801 povezan s tveganjem za pojav preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN zaradi jemanja zdravila Alopurinol Belupo. Pogostnost pojavljanja alela HLA-B\*5801 se med

posameznimi etničnimi populacijami precej razlikuje: do 20 % pri Han Kitajcih, 8-15 % pri Tajcih, približno 12 % pri Korejcih in 1-2 % pri osebah japonskega ali evropskega izvora. Uporaba genske tipizacije kot presejalnega orodja za sprejemanje odločitev glede zdravljenja z alopurinolom se ni uveljavila. Pred začetkom zdravljenja z alopurinolom je treba razmisliti o presejanju za HLA-B\*5801 pri bolnikih iz podpopulacij, za katere je znano, da je v njih velika razširjenost tega alela. Kronična bolezen ledvic lahko dodatno zviša tveganje pri teh bolnikih. Če določanje genotipa za HLA-B\*5801 ni na voljo, je treba pri bolnikih Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora pred začetkom zdravljenja skrbno oceniti koristi zdravljenja in potrditi, da odtehtajo morebitna višja tveganja. Pri drugih populacijah bolnikov uporaba določanja genotipa ni bila potrjena. V primeru, da je bolnik znan nosilec alela HLA-B\*5801 (še posebej tisti, ki so Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora) alopurinola ni dovoljeno uvesti, razen če ni na voljo drugih smiselni možnosti zdravljenja in velja, da so koristi večje od tveganj. Potrebna je posebna pozornost glede pojavljanja znakov preobčutljivostnega sindroma ali SJS/TEN, bolnike pa je treba seznaniti s tem, da je ob prvem pojavu simptomov treba z zdravljenjem takoj prenehati. SJS/TEN se lahko pojavi tudi pri bolnikih, za katere je bilo ugotovljeno, da so negativni za HLA-B\*5801, ne glede na njihov etnični izvor.

### **Akutni napadi protina**

Z zdravljenjem z alopurinolom lahko pričnemo šele tedaj, ko akutni napad protina izzveni, saj bi lahko v nasprotnem primeru sprožili nov napad.

Na začetku zdravljenja z zdravilom Alopurinol Belupo lahko pride do akutnega napada protina, podobno kot pri urikozurikih. V takšnih primerih je priporočljivo uvesti preventivno zdravljenje s primernim nesteroidnim protivnetnim zdravilom ali kolhicinom, ki naj traja vsaj en mesec. Za podrobnosti glede primernega odmerjanja ter opozorila in previdnostne ukrepe se obrnite na strokovno literaturo. Če se akutni napad pojavi pri bolniku, ki prejema alopurinol, nadaljujemo z zdravljenjem v enakem odmerku in zdravimo akutni napad s primernim protivnetnim zdravilom.

### **Bolezni ščitnice**

V dolgotrajnem odprtem podaljškju študije so pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z alopurinolom (5.8%), opazili zvišane vrednosti TSH ( $>5,5 \mu \text{ i.e./ml}$ ). Pri uporabi alopurinola pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost.

### **Odlaganje ksantina**

V redkih primerih lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu pri bolnikih z zelo povišano stopnjo nastajanja sečne kisline (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) naraste toliko, da se pojavi odlaganje v sečilih. Tveganje lahko zmanjšamo s primerno hidracijo, da dosežemo optimalno dilucijo urina.

### **Zagozditev uratnih ledvičnih kamnov**

Ustrezno zdravljenje z alopurinolom vodi do raztapljanja velikih uratnih ledvičnih kamnov v ledvični kotanji, zato obstaja majhna možnost zagozditve v sečevodu.

Med zdravljenjem z zdravilom Alopurinol Belupo mora bolnik piti dovolj tekočine (2 do 3 l na dan). V času zdravljenja moramo vzdrževati nevtralen ali blago alkalen pH urina (z natrijevim hidrogenkarbonatom).

### **Laktozna intoleranca**

Zdravilo Alopurinol Belupo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*6-merkaptopurin in azatioprin:* Azatioprin se presnovi do 6-merkaptopurina, ki ga inaktivira ksantinska oksidaza. Pri sočasnem jemanju zdravila Alopurinol Belupo in 6-merkaptopurina ali azatioprina se priporoča znižanje peroralnih odmerkov 6-merkaptopurina in azatioprina na  $\frac{1}{4}$  običajnega odmerka, saj inhibicija ksantinske oksidaze podaljša njuno delovanje.

*Vidarabin (adenin arabinozid):* Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Alopurinol Belupo in **vidarabinom** se razpolovni čas izločanja podaljša, zaradi česar se lahko pojavijo toksični učinki zdravila, zato je v tem primeru potrebna posebna previdnost.

*Salicilati in urikozuriki:* Glavni metabolit alopurinola, aloksantin, je terapevtsko aktiven in se izloča skozi ledvica podobno kot sečna kislina. Urikozuriki, kakršen je probenecid, ali veliki odmerki salicilatov lahko pospešijo izločanje aloksantina in posledično znižajo terapevtsko aktivnost zdravila Alopurinol Belupo. Pomen te interakcije določamo posamično pri vsakem primeru.

*Klorpropamid:* Sočasna uporaba zdravila Alopurinol Belupo in klorpropamida ob slabi ledvični funkciji lahko podaljša hipoglikemični učinek klorpropamida, saj lahko alopurinol in klorpropamid tekmujeta za izločanje v ledvičnih tubulih.

*Kumarinski antikoagulant:* Zdravilo Alopurinol Belupo lahko poveča učinke varfarina in ostalih kumarinskih antikoagulantov. Vse bolnike, ki prejemajo antikoagulate, moramo skrbno spremljati.

*Fenitoin:* Zdravilo Alopurinol Belupo lahko inhibira oksidacijo fenitoina v jetrih, vendar klinični pomen te interakcije še ni dokazan.

*Teofilin:* Poročali so o inhibiciji metabolizma teofilina. Mehanizem interakcije lahko razložimo s tem, da je v biotransformacijo teofilina pri ljudeh vključena ksantinska oksidaza. Pri bolnikih, ki začnajo zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo ali z višjimi odmerki zdravila, je potrebno spremljati raven teofilina.

*Ampicilin/amoksicilin:* Pri bolnikih, ki so hkrati prejemali zdravilo Alopurinol Belupo in amoksicilin ali ampicilin, se je izpuščaj pojavljal pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejemali le antibiotik ali zdravilo Alopurinol Belupo. Vzroka za ta pojav ni bilo mogoče ugotoviti. Kljub temu bolnikom, ki jemljejo zdravilo Alopurinol Belupo, priporočamo uporabo drugega zdravila namesto ampicilina ali amoksicilina, kadar je to mogoče.

*Citostatiki:* Pri dajanju alopurinola in citostatikov (npr. ciklofosamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilni halogenidi) pogosteje prihaja do krvnih diskrazij kot pri samostojnem dajanju teh učinkovin.

Zato je treba redno spremljati krvno sliko.

*Aluminijev hidroksid:* Ob sočasnem dajanju aluminijevega hidroksida je lahko učinek alopurinola zmanjšan. Med jemanjem teh zdravil mora biti vsaj 3-urni presledek.

*Ciklosporin:* Poročila kažejo, da se lahko plazemska koncentracija ciklosporina med sočasnim zdravljenjem z alopurinolom poveča. V primeru sočasne uporabe zdravil je treba upoštevati možnost povečane toksičnosti ciklosporina.

*Didanozin:* Pri sočasni uporabi alopurinola (v dnevnem odmerku 300 mg) in didanozina pri zdravih prostovoljcih in bolnikih, okuženih s HIV, so se vrednosti  $C_{max}$  in AUC didanozina približno podvojile, vendar to ni imelo vpliva na končni razpolovni čas didanozina. Sočasna uporaba teh zdravil ni

priporočljiva. V primeru, da je sočasna uporaba zdravil neizogibna, je treba bolnike pozorno spremljati in razmisliti o zmanjšanju odmerka didanozina.

**Diuretiki:** Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Alopurinol Belupo, je hkratno zdravljenje s **tiazidnimi diuretiki** (še posebej pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije) povečala pojavnost preobčutljivostnih reakcij in drugih neželenih učinkov (npr. Stevens-Johnson-ov sindrom, kožni izrastki). Čeprav je to verjetno posledica okvare ledvične funkcije, je pri tovrstnem zdravljenju potrebna previdnost.

**Zaviralci encima angiotenzinska konvertaza (ACE):** Pri sočasni uporabi alopurinola in kaptoprila je možno povečano tveganje za kožne reakcije, predvsem pri bolnikih s kronično okvaro ledvic. Sočasna uporaba zaviralcev ACE lahko vodi do povečanega tveganja za levkopenijo, predvsem pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ustreznih in dobro vodenih raziskav pri nosečnicah ni. Zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo se v času nosečnosti odsvetuje.

##### Dojenje

Alopurinol in njegov presnovek oksipurinol ter aloksantin se izločajo v materino mleko. Uporaba alopurinola med dojenjem ni priporočljiva.

##### Plodnost

Ni podatkov o vplivu alopurinola na plodnost pri ljudeh.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Alopurinol Belupo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je potrebno opozoriti, da je pri opravljanju dela, ki zahteva popolno zbranost, potrebna dodatna previdnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Za zdravilo Alopurinol Belupo ni podatkov iz nedavnih kliničnih študij, s katerimi bi lahko podprli razvrstitev neželenih učinkov po pogostnosti. Pojavnost neželenih učinkov se lahko spreminja glede na prejeti odmerek in sočasno jemanje drugih zdravil.

##### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na ocenah, saj za večino neželenih učinkov ni na voljo podatkov, s katerimi bi izračunali incidenco. Neželene učinke v obdobju trženja so ocenili kot redke ali zelo redke. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti  $\geq 1/10$

pogosti  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

občasni  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

redki  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

zelo redki  $< 1/10.000$

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Incidenca neželenih učinkov je višja pri bolnikih z okvarami ledvic in/ali jeter.

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki	furunkuloza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	agranulocitoza <sup>1</sup> aplastična anemija <sup>1</sup> trombocitopenija <sup>1</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije <sup>2</sup>
	Zelo redki	angioimunoblastna limfadenopatija <sup>3</sup> anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	sladkorna bolezen hiperlipidemija
Psihiatrične motnje	Zelo redki	depresija
Bolezni živčevja	Zelo redki	koma paraliza ataksija nevropatija parestezije zaspanost glavobol sprememba okusa
	Neznana pogostnost	aseptični meningitis
Očesne bolezni	Zelo redki	katarakta motnje vida spremembe v makuli
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Zelo redki	vtroglavica
Srčne bolezni	Zelo redki	angina pectoris bradikardija
Žilne bolezni	Zelo redki	povišan krvni tlak
Bolezni prebavil	Občasni	bruhanje <sup>4</sup> slabost <sup>4</sup> driska
	Zelo redki	hematemeza steatoreja stomatitis spremenjena pogostnost odvajanja blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	asimptomatsko povišanje vrednosti jetrnih testov <sup>5</sup>
	Redki	hepatitis (vključno z nekrozo jeter in granulomatoznim hepatitisom) <sup>5</sup>
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza <sup>6</sup>
	Zelo redki	angioedem <sup>7</sup> medikamentni alergijski eritem alopecija razbarvanje las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo redki	bolečina v mišicah
Bolezni ledvic in sečil	Zelo redki	hematurija

		azotemija
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	neploidnost pri moških erektilna disfunkcija ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo redki	edem splošna slabost astenija povišana telesna temperatura <sup>8</sup>
Preiskave	Pogosti	zvišan ščitnico stimulirajoči hormon v krvi <sup>9</sup>

1. Bolezni krvi in limfatičnega sistema: agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija. Prejeta so bila zelo redka poročila o trombocitopeniji, agranulocitozi in aplastični anemiji, še posebej pri posameznikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter, kar dodatno potrjuje potrebo po posebni skrbnosti pri tej skupini bolnikov.
  2. Zapoznele težave s preobčutljivostjo, ki zajamejo več organov (znane kot preobčutljivostni sindrom ali DRESS) s povišano telesno temperaturo, kožnimi izpuščaji, vnetjem žil, limfadenopatijo, psevdo limfomom, artralgijo, levkopenijo, eozinofilijo, hepato-splenomegalijo, nenormalnimi rezultati testov delovanja jeter in sindromom izginjajočih žolčnih vodov (uničenje in izginotje žolčnih vodov v jetrih), ki se pojavljajo v različnih kombinacijah. Lahko so prizadeti tudi drugi organi (npr. jetra, pljuča, ledvice, trebušna slinavka, miokard in debelo črevo). Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava takih reakcij, je treba *takoj in trajno* prenehati z dajanjem alopurinola. V primeru, da je prišlo do pojava generaliziranih preobčutljivostnih reakcij, so bile običajno prisotne motnje v delovanju ledvic in/ali jeter, še zlasti kadar je bil izid smrten.  
  
Za blaženje kožnih preobčutljivostnih reakcij se lahko uporabljajo kortikosteroidi. V primeru, da je prišlo do pojava generaliziranih preobčutljivostnih reakcij, so bile običajno prisotne motnje v delovanju ledvic in/ali jeter, še zlasti kadar je bil izid smrten
  3. Zelo redko so poročali o angioimunoblastni limfadenopatiji po biopsiji generalizirane limfadenopatije. Zdi se, da je pojav ob prenehanju jemanja zdravila Alopurinol Belupo reverzibilen.
  4. V zgodnjih kliničnih študijah so poročali o bruhanju in slabosti. Nadaljnje poročanje kaže, da se lahko temu neželenemu učinku izognemo tako, da zdravilo Alopurinol Belupo jemljemo po jedi.
  5. Poročali so o disfunkciji jeter brez očitnih dokazov o generalizirani preobčutljivostni reakciji.
  6. Hude neželene kožne reakcije (SCARs): poročali so o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).
- Najpogostejši neželeni učinek so kožne reakcije, ki se lahko pojavijo kadarkoli v času zdravljenja z zdravilom Alopurinol Belupo. Kožne reakcije se lahko kažejo kot pruritus, makulopapulozni izpuščaj, občasno kot luskasti izpuščaj ali kot purpura in redko kot ekfoliativni izpuščaj. Če se pojavijo te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo *nemudoma* prekiniti. Zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo lahko ponovno uvedemo po okrevanju po blagih reakcijah v nizkem odmerku (npr. 50 mg na dan) in odmerek postopoma zvišujemo. V primeru ponovnega pojava izpuščaja moramo zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo *trajno* prekiniti, saj bi lahko prišlo do hujše preobčutljivostne reakcije (glejte *Bolezni imunskega sistema*).
7. Poročali so o pojavu angioedema z ali brez znakov generalizirane preobčutljivostne reakcije.



8. Poročali so o pojavu povišane telesne temperature z ali brez znakov generalizirane preobčutljivostne reakcije na zdravilo Alopurinol Belupo (glejte *Bolezni imunskega sistema*).

9. V zvezi s pojavom zvišanih ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v relevantnih študijah niso poročali o kakršnem koli učinku, ki bi vplival na ravni prostega T4 ali ravneh TSH, ki bi kazale na subklinični hipotiroidizem.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o zaužitju do 22,5 g alopurinola brez neželenih učinkov. Pri bolniku, ki je zaužil 20 g alopurinola, so poročali o znakih, ki so vključevali slabost, bruhanje, diarejo in omotico. Bolnik je okrevljal po standardnih ukrepih za vzdrževanje normalnih telesnih funkcij. Večja absorpcija alopurinola lahko vodi v znatno inhibicijo aktivnosti ksantinske oksidaze, kar pa predvidoma ne povzroča neželenih učinkov, razen učinkov na sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, predvsem s 6-merkaptopurinom in/ali azatioprinom. Pitje dovolj velikih količin tekočine za vzdrževanje zadostne diureze olajša izločanje alopurinola in njegovih metabolitov. Če je potrebno, lahko izvedemo hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline, oznaka ATC: M04AA01

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Alopurinol Belupo je urikostatik, indiciran za zdravljenje protina.

Učinkovina alopurinol in njegov presnovek aloksantin (oksipurinol) zmanjšujeta nastajanje sečne kisline tako, da zavirata delovanje encima ksantin oksidaze, ki pretvori hipoksantin v ksantin in nato v sečno kislino. V manjših koncentracijah učinkovina alopurinol deluje kot kompetitivni zaviralec ksantin oksidaze, v večjih pa kot nekompetitivni. Aloksantin je nekompetitivni zaviralec ksantin oksidaze.

#### Farmakodinamični učinki

Učinkovina alopurinol, zaradi zaviranja ksantin oksidaze, poveča ponovno uporabo hipoksantina in ksantina za sintezo nukleotidov in nukleinskih kislin. Rezultat je povečanje koncentracije nukleotidov, ki vodi do zaviranja sinteze purinov in do zmanjšanja koncentracije sečne kisline v serumu in urinu.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Zmanjšana koncentracija sečne kisline v urinu in serumu prepreči ali zmanjša odlaganje uratov in tako prepreči razvoj ali napredovanje protina in uratne nefropatije. Pri bolnikih s kroničnim protinom, učinkovina alopurinol preprečuje ali zmanjšuje nastanek tofa in razvoj kroničnih sprememb sklepov. Po večmesečnem zdravljenju se pogostnost napadov protina zmanjša.

Zmanjšanje količine uratov v urinu zmanjša tudi nastajanje sečne kisline in kamnov kalcijevega oksalata.

Učinkovina alopurinol poveča koncentracijo hipoksantina in ksantina v krvi in tkivih, vendar ta akumulacija nima večjega pomena zaradi hitrega izločanja teh snovi preko ledvic. Le izjemoma se koncentracija tako poveša, da pride do kristalizacije in nastanka ledvičnih kamnov. Dovolj tekočine in alkalizacija urina z natrijevim hidrogenkarbonatom običajno zadostuje, da ksantin in hipoksantin ostaneta v mejah topnosti in se izločita preko ledvic.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se iz črevesja absorbira 80 – 90 % odmerka zdravila Alopurinol Belupo.

### Porazdelitev

Učinkovina alopurinol doseže največjo koncentracijo v plazmi po 0,5 – 2 urah, aloksantin pa po 4,5 – 5 urah. Po zaužitju 300 mg v enkratnem odmerku je maksimalna koncentracija učinkovine alopurinol v plazmi 2 – 3 µg / ml, koncentracija aloksantina pa je 5 – 6,5 µg / ml, vendar pri bolnikih z okvaro ledvic lahko le-ta naraste tudi do 30 – 50 µg / ml.

Učinkovina alopurinol in njen presnovek aloksantin se ne vežeta na plazemske proteine. Volumen porazdelitve učinkovine je približno 1,6 l / kg.

### Biotransformacija

Biološka razgradnja učinkovine alopurinol poteka pretežno v jetrih. Približno 10 % zaužitega odmerka jetra razgradijo v alopurinol ribozid. Preostali del pa se razgradi v aktivni presnovni produkt aloksantin, ki v primerjavi z učinkovino alopurinol le malo slabše zavira ksantin oksidazo.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja učinkovine alopurinol je 1 – 2 uri, medtem ko je razpolovni čas aloksantina zaradi tubularne absorpcije daljši in znaša 12 – 30 ur (v povprečju 15 ur). Izločata se večinoma preko ledvic, zato je lahko pri bolnikih z okvarjeno funkcijo ledvic, izločanje precej podaljšano.

Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Alopurinol Belupo, se do 70 % učinkovine alopurinol izloči z urinom v obliki aloksantina in največ 10 % v nespremenjeni obliki. Ta razmerja se lahko pri dolgotrajnem zdravljenju spremenijo, ker učinkovina alopurinol včasih zavira lastni metabolizem. Preostalih 20 % zdravila se izloči z blatom.

Učinkovina alopurinol se izloča v materino mleko.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksičnost enkratnega odmerka peroralno zaužitega zdravila Alopurinol Belupo je raziskana na miših, podganah in kuncih. Po zabeleženih LD<sub>50</sub> se učinkovina alopurinol uvršča med srednje toksične učinkovine.

Opravili so študije subakutne in toksičnosti ponavljajočih odmerkov učinkovine na podganah in psih. V študijah so zabeležili najnižje toksične odmerke (TDLO), ki so po peroralnem vnosu znašali od 50 - 100 mg / kg / dan pri podganah in 30 mg / kg / dan pri psih. Pri živalih so zabeležene patološke spremembe na sečilih in hepatobilijarnem sistemu.

V študijah na podganah in kuncih, kjer je bil vnos učinkovine alopurinol 20 krat večji od humanih odmerkov, niso zabeležili neželenih vplivov na plodnost.

V študiji na miših, kjer je bil intraperitonealni vnos učinkovine alopurinol v času organogeneze 100 mg / kg, je alopurinol povzročil večjo smrtnost zarodkov. V isti študiji so pri skupini miši, ki so prejemale odmerke po 50 mg / kg, opazili večjo pojavnost razvojnih anomalij kraniofacialnega področja, ter mišično-skeletnega sistema.

Visoki peroralni odmerki, zaužiti v času organogeneze pri miših (do 100 mg / kg / dan), podganah (do 200 mg / kg / dan) in kuncih (do 150 mg / kg / dan) niso povzročili teratogenih sprememb.

V obsežnih študijah »*in vitro*« na bakterijskih kulturah, z in brez presnovne aktivacije (Ames test), učinkovina alopurinol ni povzročila mutacij. V raziskavah »*in vitro*« na humanih limfocitih, uporaba zdravila ni povzročila kromosomskih sprememb. Raziskave »*in vivo*« pri podkožnem vnosu zdravila na podganah, v odmerku do 100 mg / kg, niso pokazale dviga mitotičnega indeksa, niti niso dokazali, da bi učinkovina alopurinol povzročila kromosomske spremembe.

V dvoletni študiji na miših in podganah niso opazili kancerogenih učinkov učinkovine alopurinol.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat,  
koruzni škrob,  
povidon,  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastični vsebnik (polipropilen - PP) z zamaškom s tesnilom (ekspandirani polietilen - EPE) in varnostnim obročem.

Škatla s plastičnim vsebnikom po 100 tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00145/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22.10.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 29.01.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 1. 2022