

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ALOPURINOL BELUPO 200 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg alopurinola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 95 mg laktoze, kar ustreza 100 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, okrogle, bikonveksne in brez oznak na obeh straneh, s premerom 9,5 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba pri odraslih:

- pri vseh oblikah hiperurikemije, ki jih ni mogoče nadzirati s prehrano, vključno s sekundarno hiperurikemijo različnega izvora in kliničnimi zapleti stanj hiperurikemije, predvsem manifestnim protinom, pri uratni nefropatiji ter za raztapljanje in preprečevanje kamnov sečne kisline,
- nadzor ponavljajočih se mešanih kalcijevih oksalatnih kamnov ob hkratni hiperurikemiji, kjer ukrepi z vnosom tekočin, prehranski in podobni ukrepi niso bili uspešni.

Uporaba pri otrocih:

- sekundarna hiperurikemija različnega izvora,
- uratna nefropatija med zdravljenjem levkemije,
- dedne bolezni pomanjkanja encimov, Lesch-Nyhanov sindrom (delno ali popolno pomanjkanje hipoksantin/gvanin fosforiboziltransferaze) in pomanjkanje adenin fosforiboziltransferaze.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

***Odrasli***

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.

Priporočen je naslednji režim odmerjanja: 2 do 10 mg/kg telesne mase ali

- 100 do 200 mg na dan pri blagih obolenjih,
- 300 do 600 mg na dan pri srednje težkih obolenjih,
- 700 do 900 mg na dan pri resnih obolenjih.

### ***Pediatrična populacija (do 15. leta)***

Priporočeni odmerek je 10 – 20 mg/kg telesne mase na dan do najvišjega odmerka 400 mg na dan v 3 deljenih odmerkih. Uporaba pri otrocih je indicirana le v izjemnih primerih pri rakavih boleznih, predvsem pri levkemiji, in nekaterih encimskih motnjah, kot je Lesch-Nyhanov sindrom.

### ***Starejši ljudje***

Ni posebnih priporočil glede odmerjanja. Uporabi naj se najmanjši odmerek, ki povzroči zadovoljivo zmanjšanje količine urata. Za vodilo glede odmerjanja glejte *Odmerjanje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo* (glejte tudi poglavje 4.4).

### ***Odmerjanje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo***

Alopurinol in njegovi presnovki se izločajo preko ledvic, zato lahko okvara ledvične funkcije povzroči zadrževanje zdravilne učinkovine in/ali njenih presnovkov, kar lahko vodi do podaljšanja njihovih razpolovnih časov. Naslednja preglednica lahko služi kot vodilo za prilagoditev odmerkov pri okvarjeni ledvični funkciji:

Očistek kreatinina	Odmerek zdravila
> 20 ml/min	običajni odmerek
10 - 20 ml/min	100 - 200 mg na dan
< 10 ml/min	100 mg/dan ali daljši odmerni interval

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo je potrebno resno pretehtati možnost začetnega zdravljenja v najvišjem odmerku 100 mg/dan, ki ga povišamo samo v primeru nezadovoljive stopnje odziva v serumu in/ali urinu.

Pri resni ledvični insuficienci je lahko priporočeni odmerek manj kot 100 mg/dan ali enkratni odmerek 100 mg v odmernih intervalih, daljših od enega dne.

Če je na voljo spremljanje plazemske koncentracije aloksantina, naj bo priporočeni odmerek prilagojen tako, da se vzdržuje raven plazemskega aloksantina pod vrednostjo 100 µmol/l (15,2 µg/ml).

### ***Odmerjanje pri hemodializi***

S hemodializo se alopurinol in njegovi presnovki odstranijo. Če je hemodializa potrebna dva- do trikrat na teden, je potrebno pretehtati možnost uporabe drugačnega režima odmerjanja, tj. v odmerku 300 – 400 mg alopurinola takoj po vsaki hemodializi brez vmesnih odmerkov zdravila.

### ***Odmerjanje pri bolnikih z boleznimi jeter***

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

### ***Zdravljenje stanj s povečanim nastajanjem sečne kisline, kot so rakave bolezni in Lesch-Nyhanov sindrom***

Obstoječo hiperurikemijo in/ali hiperurikozurijo je priporočljivo uravnati z alopurinolom še pred pričetkom citotoksičnega zdravljenja. Pomembno je, da zagotovimo ustrezno hidracijo in s tem optimalno diurezo ter poskušamo doseči alkalnost urina, zato da povečamo topnost urata oz. sečne kisline v urinu. Odmerek alopurinola naj bo v nižjem območju.

V primeru okvare ledvične funkcije zaradi uratne nefropatije ali drugega bolezenskega pojava za vodilo glejte *Odmerjanje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo*.

Taki ukrepi lahko zmanjšajo tveganje za odlaganje ksantina in/ali aloksantina, ki vodi v zaplet kliničnega stanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### ***Odmerjanje v primeru kožnih reakcij***

Zdravljenje z alopurinolom je potrebno v primeru pojava kožnih reakcij *nemudoma* prekiniti.

Po okrepanju po *blagih* reakcijah lahko po temeljitem pretehtanju tveganja ponovno pričnemo z zdravljenjem z alopurinolom v nizkem odmerku (npr. 50 mg/dan).

Po tem lahko odmerek postopoma povečamo, hkrati pa bolnike spremljamo glede pojava kožnih reakcij in drugih možnih neželenih učinkov. Če se enaka reakcija ponovi, moramo zdravljenje z alopurinolom *trajno* prekiniti, saj bi lahko prišlo do pojava resnejših preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8).

### **Nasvet o spremljanju**

Odmerki naj bodo prilagojeni spremljanju koncentracij urata v serumu in ravni urata oz. sečne kisline v urinu v primernih intervalih.

### **Način uporabe**

peroralna uporaba

Alopurinol lahko jemljemo peroralno enkrat na dan. Zdravilo je priporočeno vzeti po obroku za povečanje sprejemljivosti za prebavila. Če dnevni odmerek presega 300 mg in se pojavi intoleranca za prebavila, lahko uporabimo deljen režim odmerjanja.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

V primeru kožnega izpuščaja ali drugih simptomov preobčutljivostne reakcije moramo *nemudoma* prekiniti zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo.

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

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo Alopurinol Belupo se lahko kažejo na različne načine, vključno z makulopapularnim eksantomom, preobčutljivostnim sindromom (znanim tudi kot DRESS) in Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo (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 ne smemo ponovno izpostaviti zdravilu. Za obvladovanje preobčutljivostnih kožnih reakcij lahko uporabimo kortikosteroide.

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

Dokazali so, da je alel HLA-B\*5801 povezan s tveganjem za pojav preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN zaradi jemanja alopurinola. 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.

Alopurinola ni priporočljivo predpisati bolnikom, ki se zdravijo z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, razen če je odmerek teh zdravil zmanjšan na eno četrtino predhodno predpisanega odmerka (glejte poglavje 4.5).

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

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je potrebno uporabiti zmanjšan odmerek. Bolniki, ki se zdravijo za hipertenzijo ali srčno insuficienco z na primer diuretiki ali zaviralci ACE, imajo lahko sočasno zmanjšano delovanje ledvic in je zato pri njih potrebna previdnost pri uporabi alopurinola.

### ***Kronična okvara ledvic***

Pri bolnikih s kronično okvaro ledvic, ki sočasno uporabljajo diuretike, posebej tiazide, 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 (glejte poglavje 4.8).

### ***Bolezni ščitnice***

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

### ***Asimptomatska hiperurikemija***

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

### ***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 predelu medenice, zato obstaja majhna možnost zagozditve v sečevodu.

Pri zdravljenju protina in uratnih ledvičnih kamnov naj bo tvorba urina vsaj 2 litra na dan, pH urina pa naj bo v območju 6,4 – 6,8.

### **Laktozna intoleranca**

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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:* Pri sočasnem jemanju alopurinola in 6-merkaptopurina ali azatioprina se priporoča znižanje peroralnih odmerkov 6-merkaptopurina in azatioprina na 25 % običajnega odmerka. Alopurinol namreč inhibira ksantinsko oksidazo in tako nasprotuje metabolni inaktivaciji azatioprina in 6-merkaptopurina. Serumske koncentracije teh zdravil lahko dosežejo toksične vrednosti, če ne zmanjšamo njihovega odmerka.

*Vidarabin (adenin arabinozid):* Pri sočasnem zdravljenju z alopurinolom in vidarabinom se razpolovni čas izločanja vidarabina podaljša, zaradi česar se lahko pojavijo toksični učinki in je zato potrebna posebna previdnost.

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

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

*Kumarinski antikoagulant:* Redko so poročali o primerih povečanega učinka varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov, ki so jih uporabljali sočasno z alopurinolom. Vse bolnike, ki prejemajo antikoagulate, moramo zato skrbno spremljati.

*Fenitoin:* Alopurinol 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 začenjajo zdravljenje z alopurinolom ali z višjimi odmerki alopurinola, je potrebno spremljati raven teofilina.

*Ampicilin/amoksicilin:* Pri bolnikih, ki so hkrati prejeli alopurinol in amoksicilin ali ampicilin, se je izpuščaj pojavljal pogosteje kot pri bolnikih, ki niso prejeli obeh zdravil. Vzroka za ta pojav ni bilo mogoče ugotoviti. Kljub temu bolnikom, ki jemljejo alopurinol, priporočamo uporabo drugega zdravila namesto ampicilina ali amoksicilina, kadar je to mogoče.

*Ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, mekloreタミン:* Med hkratno uporabo alopurinola in ciklofosfamida ter drugih citotoksičnih učinkovin so med bolniki z rakavimi boleznimi (razen levkemij) poročali o povečani supresiji kostnega mozga. V nadzorovani študiji zdravljenje z alopurinolom ni

povzročilo povečanja toksičnih učinkov citotoksičnih učinkovin pri bolnikih, ki so jemali ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin in/ali mekloretamin.

*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 odmerku 300 mg na dan) 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:* Poročali so o interakciji med alopurinolom in furosemidom, ki povzroči povišane koncentracije urata v serumu in oksipurinola v plazmi.

Pri sočasnem jemanju alopurinola in diuretikov, zlasti tiazidnih, so poročali o povečanem tveganju za preobčutljivost, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic.

*Zaviralci encima angiotenzinska konvertaza (ACE):* Poročali so o povečanem tveganju za preobčutljivost pri sočasni uporabi alopurinola in zaviralcev ACE, še posebej pri okvari ledvic. Sočasna uporaba lahko vodi do povečanega tveganja za levkopenijo, predvsem pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo. Pri sočasni uporabi alopurinola in kaptoprila je možno povečano tveganje za kožne reakcije, predvsem pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

*Citostatiki:* Pri dajanju alopurinola in citostatikov (npr. ciklofosfamid, 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.

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

##### Nosečnost

Podatki o uporabi alopurinola pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale nasprotujoče si vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Alopurinol se lahko uporablja med nosečnostjo samo tedaj, ko ni na voljo varnejše alternative in ko bolezen predstavlja tveganje za mater ali otroka.

##### Dojenje

Alopurinol in njegov presnovek oksipurinol in aloksantin se izločajo v materino mleko.

V mleku matere, ki je jemala alopurinol v odmerku 300 mg na dan, so določili koncentraciji 1,4 mg/l alopurinola in 53,7 mg/l aloksantina. Pri dojenem novorojencu ni bilo ugotovljenih učinkov.

Ker ni dovolj podatkov, je treba med dojenjem prekiniti z zdravljenjem z alopurinolom.

Uporaba alopurinola med dojenjem ni priporočljiva.

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

Pri bolnikih, ki so jemali alopurinol, so opazili neželene učinke, kot so vrtoglavica, zaspanost in ataksija, zato je potrebno bolnike opozoriti, da morajo biti previdni pred vožnjo, uporabo strojev in udeležbo pri nevarnih aktivnostih, dokler se ne prepričajo, da alopurinol nima neželenega vpliva na njihove zmožnosti.

#### 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.

##### Tabelarni 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.

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki	furunkuloza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	agranulocitoza <sup>1</sup> granulocitoza aplastična anemija <sup>1</sup> trombocitopenija <sup>1</sup> levkopenija levkocitoza eozinofilija čista aplazija rdečih krvničk
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije <sup>2</sup>
	Zelo redki	angioimunoblastna limfadenopatija, 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	vrtočlavica
Srčne bolezni	Zelo redki	angina pectoris bradikardija
Žilne bolezni	Zelo redki	povišan krvni tlak
Bolezni prebavil	Občasni	bruhanje <sup>3</sup> slabost <sup>3</sup> driska
	Zelo redki	ponavljajoča se hematemeza steatoreja stomatitis spremenjena pogostnost odvajanja blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	asimptomatsko povišanje vrednosti jetrnih testov <sup>4</sup>
	Redki	hepatitis (vključno z nekrozo jeter in granulomatoznim hepatitisom) <sup>4</sup>
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup> toksična epidermalna nekroliza <sup>5</sup>
	Zelo redki	angioedem <sup>6</sup> medikamentni alergijski eritem alopecija razbarvanje las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo redki	bolečina v mišicah
Bolezni ledvic in sečil	Redki	urolitiazia
	Zelo redki	hematurija uremija azotemija
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	neplodnost pri moških erektilna disfunkcija ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo redki	edem splošna slabost astenija povišana telesna temperatura <sup>7</sup>
Preiskave	Pogosti	zvišan ščitnico stimulirajoči hormon v krvi*



\* 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 ravnih TSH, ki bi kazale na subklinični hipotiroidizem.

### Opis izbranih neželenih učinkov

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Resne preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnimi reakcijami v povezavi z eksfoliacijo, povišano telesno temperaturo, limfadenopatijo, artralgijo in/ali eozinofilijo vključno s Steven-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo, se pojavijo redko (glejte Bolezni kože in podkožja). S tem povezan vaskulitis in tkivni odziv se lahko kaže na različne načine, med drugim kot hepatitis, okvara ledvic, akutni holangitis, ksantinski kamni in zelo redko v obliki napadov. O akutnem anafilaktičnem šoku so poročali zelo redko. Če pride do takih reakcij v katerem koli obdobju zdravljenja, je treba *nemudoma in trajno* prekiniti zdravljenje z alopurinolom. 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. Zelo redko so poročali o angioimunoblastni limfadenopatiji po biopsiji generalizirane limfadenopatije. Zdi se, da je pojav ob prenehanju jemanja alopurinola reverzibilen.

Zapoznele težave s preobčutljivostjo (znane kot preobčutljivostni sindrom ali DRESS), ki zajamejo več organov in vključujejo povišano telesno temperaturo, kožne izpuščaje, vaskulitis, limfadenopatijo, psevdo limfomom, artralgijo, levkopenijo, eozinofilijo, hepato-splenomegalijo, nenormalne rezultate testov delovanja jeter in sindromom izginjajočih žolčnih vodov (uničenje in izginotje žolčnih vodov v jetrih) in 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.

<sup>3</sup> V zgodnjih kliničnih študijah so poročali o bruhanju in slabosti. Nadaljnje poročanje kaže, da se lahko temu neželenemu učinku izognemo tako, da svetujemo jemanje alopurinola po jedi.

<sup>4</sup> Poročali so o disfunkciji jeter brez očitnih dokazov o generalizirani preobčutljivostni reakciji.

<sup>5</sup> 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 eksfoliativni izpuščaj, na primer pri Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi (SJS/TEN). Če se pojavijo te reakcije, je treba zdravljenje z alopurinolom *nemudoma* prekiniti. Največje tveganje za pojav SJS in TEN ali drugih resnih preobčutljivostnih reakcij je v prvih tednih zdravljenja. Najboljši rezultati pri obvladovanju teh reakcij so bili doseženi z zgodnjo diagnostiko in takojšnjo prekinitvijo zdravljenja s katerimkoli zdravilom, za katerega obstaja sum, da povzroča navedene neželene učinke. Zdravljenje z alopurinolom lahko ponovno uvedemo po okrevanju po blagih reakcijah v nizkem odmerku (npr. 50 mg na dan) in odmerek postopoma zvišujemo (glejte poglavje 4.2). Dokazali so, da je alel HLA-B\*5801 povezan s tveganjem za pojav preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN zaradi jemanja alopurinola. Uporaba genotipizacije ni bila dokazana kot presejalni test za sprejemanje odločitev o zdravljenju z alopurinolom. V primeru ponovnega pojava izpuščaja moramo zdravljenje z zdravilom Alopurinol Belupo *trajno* prekiniti, saj bi lahko prišlo do hujše preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.8 Bolezni imunskega sistema). Če ni mogoče izključiti SJS/TEN ali drugih resnih preobčutljivostnih reakcij, se alopurinola NE sme ponovno uvesti v terapijo, da ne bi prišlo do hudih ali celo reakcij s smrtnim izidom. Klinična

diagnoza SJS/TEN ostaja temelj za sprejemanje odločitev. Če se takšne reakcije pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, je treba alopurinol takoj in trajno ukiniti.

<sup>6</sup> Poročali so o pojavu angioedema z ali brez znakov generalizirane preobčutljivostne reakcije.

<sup>7</sup> Poročali so o pojavu povišane telesne temperature z ali brez znakov generalizirane preobčutljivostne reakcije na alopurinol (glejte *Bolezni imunskega sistema*).

#### 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 okreval 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 zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline, oznaka ATC: M04AA01

#### Mehanizem delovanja

Alopurinol je inhibitor encima ksantinska oksidaza. Učinkovina alopurinol in njegov glavni presnovek aloksantin (oksipurinol) zmanjšujeta nastajanje sečne kisline tako, da zavirata delovanje encima ksantinske oksidaze, ki pretvori hipoksantin v ksantin in nato v sečno kislino. Poleg zaviranja katabolizma purinov pride pri nekaterih bolnih s hiperurikemijo do zaviranja *de novo* biosinteze purinov preko inhibicije hipoksantin/gvanin fosforiboziltransferaze preko povratne zanke. Med druge presnovke alopurinola spadata tudi alopurinol-ribozid in aloksantin-7-ribozid.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Alopurinol je aktiven pri peroralnem jemanju in se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavne cevi. V študijah so alopurinol v krvi zaznali 30 - 60 minut po odmerjanju. Ocene o biološki uporabnosti segajo od 67 % do 90 %. Običajno je plazemska koncentracija alopurinola najvišja približno 1,5 ure po peroralnem zaužitju zdravila alopurinola, vendar hitro pade in je po 6 urah komaj zaznavna. Plazemska koncentracija aloksantina je običajno najvišja po 3-5 urah po peroralnem zaužitju alopurinola in je mnogo obstojnejša.

#### Porazdelitev

Alopurinol se na plazemske proteine veže v zanemarljivih količinah, zato ni pričakovati, da bi lahko spremembe v vezavi proteinov pomembno vplivale na očistek. Volumen porazdelitve učinkovine je približno 1,6 l/kg, kar kaže na relativno obsežen privzem v tkiva. Podatkov o koncentraciji alopurinola v tkivih pri ljudeh ni na voljo, vendar je pričakovati, da se alopurinol in aloksantin v najvišjih koncentracijah nahajata v jetrih in intestinalni sluznici, kjer je visoka aktivnost ksantinske oksidaze.

#### Biotransformacija

Glavni presnovek alopurinola je oksipurinol. Druga presnovka alopurinola sta alopurinol-ribozid in aloksantin-7 ribozid.

Aloksantin je šibkejši inhibitor ksantinske oksidaze kot alopurinol, vendar ima daljši razpolovni čas v plazmi, ki je pri ljudeh ocenjen na 13 do 30 ur. Učinkovito zaviranje ksantinske oksidaze po enem odmerku alopurinola je zato ohranjeno preko 24-urnega obdobja. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo se aloksantin postopoma kopiči, dokler ni doseženo dinamično ravnovesje. Pri takih bolnikih, ki prejemajo 300 mg alopurinola na dan, je običajna plazemska koncentracija aloksantina 5-10 mg/l.

#### Izločanje

Približno 20 % alopurinola se izloči z blatom v 48 do 72 urah po zaužitju.

Večina alopurinola se izloči z metabolno pretvorbo s ksantinsko oksidazo in aldehidno oksidazo v aloksantin, le manj kot 10 % zdravilne učinkovine se nespremenjene izloči z urinom.

Razpolovni čas alopurinola je 1 do 2 uri.

Aloksantin se v urinu izloči nespremenjen, vendar ima zaradi tubulne reabsorpcije daljši razpolovni čas izločanja, ki znaša 13,6 do 29 ur. Velike razlike v vrednostih so lahko posledica razlik v načrtovanju študij in/ali kreatininskem očistku bolnikov.

#### Farmakokinetika pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo sta očistka alopurinola in aloksantina močno zmanjšana, kar ob dolgotrajnem zdravljenju povzroči višje plazemske koncentracije. Pri bolnikih z okvaro ledvice s kreatininskim očistkom med 10 in 20 ml/min je bila pri dolgotrajnem jemanju alopurinola v odmerku 300 mg na dan plazemska koncentracija aloksantina približno 30 mg/l. Ta vrednost približno ustreza koncentraciji, ki bi bila dosežena pri odmerku 600 mg na dan pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo je zato potrebno zmanjšanje odmerka alopurinola.

#### Farmakokinetika pri starejših ljudeh

Ni verjetno, da bi bila farmakokinetika zdravila spremenjena, razen zaradi zmanjšanja ledvične funkcije (glejte Farmakokinetika pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Mutagenost

Citogenetske študije kažejo, da alopurinol ne povzroča kromosomskih aberacij v človeških krvnih celicah pri *in vitro* koncentracijah do 100 mikrogramov/ml ter *in vivo* pri odmerkih do 600 mg/dan v poprečnem časovnem obdobju 40 mesecev.

Alopurinol *in vitro* ne proizvaja nitrozo spojin ter *in vitro* ne vpliva na transformacijo limfocitov.

Dokazi iz biokemijskih in drugih citoloških preiskav jasno kažejo, da alopurinol nima škodljivih vplivov na DNK v kateri koli fazi celičnega cikla in ni mutagen.

#### Karcinogenost

V dveletni študiji karcinogenosti pri miših in podganah zdravljenih z alopurinolom ni bilo dokaza o karcinogenosti.

#### Teratogenost

V študiji na miših, ki so prejemale alopurinol intraperitonealno v odmerkih 50 ali 100 mg/kg na 10. ali 13. dan brejosti, je prišlo do pojava fetalnih abnormalnosti. V podobni študiji na podganah pri odmerku 120 mg/kg na 12. dan brejosti niso opazili abnormalnosti. Obsežne študije visokih peroralnih odmerkov alopurinola pri miših do 100 mg/kg na dan, pri podganah 200 mg/kg na dan in kuncih 150 mg/kg na dan od 8. do 16. dne brejosti niso pokazale teratogenih učinkov.

Študija embriotoksičnosti v pogojih *in vitro*, v kateri so uporabili v kulturi gojene celice žlez slinavk mišjih zarodkov, je pokazala, da ni pričakovati, da bi alopurinol povzročil embriotoksičnost, ne da bi povzročil tudi toksičnost za mater.

## **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 zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Alopurinol Belupo 200 mg tablete: deset pretisnih omotov iz PVC//Al z 10 tabletami.

### **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 (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00145/002

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

Datum prve odobritve: 22.10.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 01.12.2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.12.2022