

1. IME ZDRAVILA

Alopurinol Accord 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg alopurinola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 100 mg tableta vsebuje 33 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do umazano bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta z napisom »AW« na eni strani in brez napisa na drugi strani, s premerom približno 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alopurinol Accord je indicirano za zmanjšanje tvorbe urata oz. sečne kisline v primerih, ko se urat oz. sečna kislina že odlaga (npr. urični artritis, kožni tofi, nefrolitiaz) ali kadar je to pričakovano klinično tveganje (npr. zdravljenje malignosti, ki lahko potencialno vodi v akutno uratno nefropatijo).

Glavna klinična stanja, pri katerih lahko pride do odlaganja urata oz. sečne kisline, so naslednja:

- idiopatski protin;
- urolitiaz;
- akutna uratna nefropatija;
- neoplastične bolezni in mieloproliferativne bolezni s povečanim nastajanjem celic, pri katerih se visoke ravni urata pojavijo spontano ali po zdravljenju s citotoksiki;
- določene encimske motnje, ki povzročijo prekomerno nastajanje urata, kot na primer:
 - hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza, vključno z Lesch-Nyhanovim sindromom;
 - glukoza-6-fosfataza, vključno z boleznijo shranjevanja glikogena;
 - fosforibozil pirofosfat sintetaza;
 - fosforibozil pirofosfat amidotransferaza;
 - adenin fosforibozil transferaza.

Zdravilo Alopurinol Accord se uporablja za zdravljenje ledvičnih kamnov 2, 8-dihidroksiadenina (2, 8-DHA), ki jih povzroča pomanjkljiva aktivnost adenin fosforibozil transferaze.

Zdravilo Alopurinol Accord je indicirano za zdravljenje ponavljajočih se mešanih kamnov iz kalcijevega oksalata pri sočasni hiperurikemiji, kadar prehranski ukrepi, pitje tekočin in podobni ukrepi niso bili uspešni.

Otroci in mladostniki

- sekundarna hiperurikemija različnega izvora
- uratna nefropatija med zdravljenjem levkemije
- bolezn zaradi dednega pomanjkanja encimov, Lesch-Nyhanov sindrom (delno ali popolno pomanjkanje encima hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze) in pomanjkanje adeninfosforibozil transferaze

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Alopurinol Accord je treba uvajati v nizkih odmerkih, npr. 100 mg/dan, da se zmanjša tveganje pojava neželenih učinkov. Odmerek se zvišuje samo v primeru, da odziv serumske koncentracije uratov ni zadovoljiv. Posebna previdnost je potrebna pri okvarjenem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.2, *Ledvična okvara*). Priporočene so naslednje sheme odmerjanja:

100 do 200 mg na dan pri blagih stanjih,
300 do 600 mg na dan pri zmerno hudih stanjih,
700 do 900 mg na dan pri hudih stanjih.

Za zmanjšanje neželenih učinkov na prebavila je treba odmerke, višje od 300 mg, dajati v deljenih odmerkih, ki nikoli ne smejo biti večji od 300 mg. Če je treba zdravilo odmerjati na osnovi mg/kg telesne mase, je treba uporabiti odmerek 2 do 10 mg na kilogram telesne mase na dan.

Nasvet o spremljanju

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Ker ni na voljo ustreznih podatkov, je treba uporabiti najnižji odmerek, ki zagotavlja zadovoljivo znižanje uratov. Posebej skrbno je treba prebrati nasvete v poglavju 4.2, *Okvara ledvic*, in v poglavju 4.4.

Okvara ledvic

Alopurinol in njegovi presnovki se izločajo preko ledvic, zato lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic pride do zadrževanja zdravila in/ali njegovih presnovkov in posledično do podaljšanja plazemske razpolovne dobe. Naslednja preglednica lahko služi kot vodilo za prilagajanje odmerjanja pri odraslih:

<u>Očistek kreatinina (normalna vrednost 60 do 120 ml/min)</u>	<u>Odmerek pri zmanjšanem delovanju ledvic</u>
> 20 ml/min	normalni odmerek
10 do 20 ml/min	100 do 200 mg na dan
< 10 ml/min	100 mg/dan ali daljši časovni presledki med odmerki

Če je dostopna oprema za spremljanje plazemskih koncentracij oksipurinola, je treba odmerek prilagoditi, da se ohranijo plazemske ravni oksipurinola pod 100 µmol/l (15,2 mg/l).

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

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba uporabiti zmanjšane odmerke. Na začetku zdravljenja so priporočene redne preiskave jetrne funkcije.

Zdravljenje stanj, povezanih s povečanim nastajanjem uratov, npr. neoplazije, Lesch-Nyhanovega sindroma

Uporabiti je treba najnižji možni odmerek zdravila alopurinola iz priporočene sheme odmerjanja.

Če uratna nefropatija ali druga patologija ogroža delovanje ledvic, je treba upoštevati nasvete, opisane v poglavju 4.2, *Okvara ledvic*.

Ti ukrepi lahko zmanjšajo tveganje za odlaganje ksantina in/ali oksipurinola, ki povzroča zaplete kliničnega stanja. Glejte tudi poglavji 4.5 in 4.8.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki, mlajši od 15 let: 10 do 20 mg/kg telesne mase na dan do največ 400 mg na dan, dano v treh deljenih odmerkih. Uporaba pri otrocih je redko indicirana, razen pri malignih boleznih (predvsem levkemiji) in določenih encimskih motnjah, kot je Lesch-Nyhanov sindrom.

Način uporabe

Zdravilo Alopurinol Accord se uporablja peroralno.

Tablete je priporočeno vzeti po obroku za povečanje sprejemljivosti za prebavila.

Če dnevni odmerek presega 300 mg, bo morda primernejši režim odmerjanja v deljenih odmerkih (glejte odmerjanje).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostni sindrom, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN):

Preobčutljivostne reakcije na alopurinol se lahko kažejo na številne različne načine, vključno z makulopapularnim eksantemom, preobčutljivostnim sindromom (znanim tudi kot DRESS) in Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Te reakcije so klinične diagnoze, njihove klinične oblike pa predstavljajo temelj za sprejemanje odločitev. Če kadar koli med zdravljenjem pride do pojava takih reakcij, je treba z dajanjem alopurinola takoj prenehati. Bolnikov s preobčutljivostnim sindromom in SJS/TEN se ne sme ponovno izpostaviti zdravilu. Pri obvladovanju preobčutljivostnih kožnih reakcij so lahko koristni kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8, *Neželeni učinki – Bolezni imunskega sistema in bolezni kože in podkožja*).

*Alel HLA-B*5801:*

Za alel HLA-B*5801 je bilo dokazano, da je povezan s tveganjem za razvoj z alopurinolom povezanega preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN. Pogostnost alela HLA-B*5801 se med

etničnimi populacijami zelo razlikuje: do 20 % v populaciji Han Kitajcev, 8–15 % pri Tajcih, približno 12 % v populaciji Korejcev in 1–2 % pri posameznikih Evropejskega ali Japonskega izvora. 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. Če je bolnik znan prenašalec HLA-B*5801 (še posebej tisti, ki so Han kitajskega, tajskega ali korejskega izvora), alopurinola ni dovoljeno uvesti, razen če ni na voljo drugih smiselnih možnosti zdravljenja in velja, da koristi odtehtajo tveganje. Potrebna je dodatna pozornost na znake preobčutljivostnega sindroma ali SJS/TEN in bolnika je treba obvestiti, da je treba zdravljenje prekiniti, takoj ko se pojavijo simptomi.

SJS/TEN se lahko pojavi tudi pri bolnikih, za katere je bilo ugotovljeno, da so negativni za HLAB*5801, ne glede na njihov etnični izvor.

Okvara jeter ali ledvic:

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je treba uporabiti zmanjšane odmerke. Bolniki, ki se zdravijo z zdravili za hipertenzijo ali srčno popuščanje, na primer z diuretiki ali zaviralci ACE, imajo lahko sočasno do določene mere izraženo okvarjeno delovanje ledvic, zato je treba alopurinol pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno.

Obstoječo hiperurikemijo in/ali hiperurikozurijo je priporočljivo uravnati z zdravilom Alopurinol Accord 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.

Pri bolnikih s kronično okvaro ledvic, ki sočasno uporabljajo diuretike, posebej tiazide, je povečano tveganje za pojav SJS/TEN, povezanim z alopurinolom, in hudih preobčutljivostnih reakcij.

Asimptomatska hiperurikemija:

Asimptomatska hiperurikemija sama po sebi na splošno ni indikacija za uporabo alopurinola. Stanje je mogoče popraviti s pitjem tekočin, spremembo prehrane in zdravljenjem vzrokov asimptomatske hiperurikemije.

Akutni napad protina:

Zdravljenje z alopurinolom se ne sme začeti, dokler akutni napad protina povsem ne izzveni, saj lahko pride do ponovnih napadov.

V zgodnji fazi zdravljenja z alopurinolom lahko pride do akutnega napada uričnega artritisa. Zato se priporoča vsaj enomesečno preventivno zdravljenje z ustreznim protivnetnim zdravilom ali kolhicinom. Podrobnosti o ustreznem odmerjanju ter opozorilih in previdnostnih ukrepih je treba poiskati v literaturi.

Če se med zdravljenjem z alopurinolom pri bolniku pojavi akutni napad protina, je treba zdravljenje nadaljevati z istim odmerkom, akutni napad pa zdraviti z ustreznim protivnetnim zdravilom.

Odlaganje ksantina:

V redkih primerih, ko je stopnja nastajanja urata (npr. maligna bolezen in njeno zdravljenje, Lesch-Nyhanov sindrom) zelo povišana, lahko absolutna koncentracija ksantina v urinu naraste toliko, da se prične odlagati v sečilih. To tveganje je mogoče zmanjšati z zadostno hidracijo, da se doseže optimalno razredčenje urina.

Zagozdenje uratnih ledvičnih kamnov:

Ustrezno zdravljenje z alopurinolom bo povzročilo raztapljanje velikih uratnih kamnov, umeščenih v ledvični kotanji, z majhno verjetnostjo zagozdenja v sečevodu.

Bolezni ščitnice:

V dolgotrajnem odprtem podaljšku študije so pri bolnikih, dolgotrajno zdravljenih z alopurinolom (5,8 %), opazili zvišane vrednosti TSH (> 5,5 μ i. e./ml). Pri uporabi zdravila Alopurinol Accord pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice je potrebna previdnost.

Laktoza:

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 v 6-merkaptopurin, ki ga inaktivira delovanje ksantinske oksidaze. Pri sočasnem jemanju z alopurinolom je treba odmerek 6-merkaptopurina ali azatioprina znižati na 25 % običajnega odmerka, saj zaviranje ksantinske oksidaze podaljša njuno aktivnost.

Vidarabin (adenin arabinozid):

Podatki kažejo, da se je razpolovni čas plazemskega izločanja vidarabina v prisotnosti alopurinola podaljšal. Pri sočasni uporabi dveh zdravil je potrebna posebna previdnost, da se prepozna povečane toksične učinke.

Salicilati in urikozuriki:

Oksipurinol, glavni presnovek alopurinola, ki je sam po sebi terapevtsko aktiven, se izloča preko ledvic, podobno kot urati. Zato lahko zdravila z urikozurično aktivnostjo, kot je probenecid ali veliki odmerki salicilata, pospešijo izločanje oksipurinola. To lahko zmanjša terapevtski učinek alopurinola, vendar je treba pomen oceniti pri vsakem bolniku posebej.

Klorpropamid:

Sočasna uporaba alopurinola s klorpropamidom pri bolnikih z oslABLJENO ledvično funkcijo lahko poveča tveganje za podaljšano hipoglikemično aktivnost, ker lahko alopurinol in klorpropamid tekmujeta za izločanje v ledvičnih tubulih.

Kumarinski antikoagulanti:

Opisani so redki primeri večjega učinka varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov pri sočasni uporabi z alopurinolom, zato je treba vse bolnike, ki prejemajo antikoagulate, skrbno spremljati.

Fenitoin:

Alopurinol lahko zavre oksidacijo fenitoina v jetrih, vendar klinični pomen tega ni bil dokazan.

Teofilin:

Poročali so o zaviranju presnove teofilina. Mehanizem interakcije je mogoče pojasniti z vključevanjem ksantin oksidaze v biotransformacijo teofilina pri človeku. Pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti z alopurinolom ali povečevati njegov odmerek, je treba spremljati ravni teofilina.

Ampicilin/Amoksicilin:

Pri bolnikih, ki so sočasno z alopurinolom prejeli ampicilin ali amoksicilin, so poročali o pogostejšem pojavu kožnega izpuščaja kot pri bolnikih, ki niso prejeli obeh zdravil hkrati. Vzrok te povezave ni bil ugotovljen, vendar pa se priporoča, da se pri bolnikih, ki prejema alopurinol, namesto ampicilina ali amoksicilina uporabi druga zdravila, 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.

Ciklosporin:

Poročali so o povečanju plazemske koncentracije ciklosporina med sočasnim zdravljenjem z alopurinolom. Pri sočasni uporabi je treba upoštevati možnost povečane toksičnosti ciklosporina.

Didanozin:

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s HIV, ki so prejeli didanozin, so bile plazemske vrednosti didanozina C_{max} in AUC približno podvojene pri sočasni uporabi alopurinola (300 mg na dan), brez vpliva na končni razpolovni čas. Pri sočasni uporabi z alopurinolom bo zato morda treba zmanjšati odmere 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.

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

O varnosti uporabe alopurinola med nosečnostjo pri človeku ni dovolj podatkov. Študije reproduktivne toksičnosti na živalih so pokazale nasprotujoče si rezultate (glejte poglavje 5.3).

Alopurinol se uporablja v nosečnosti samo, kadar ni varnejše alternative in kadar sama bolezen predstavlja tveganje za mater ali nerojenega otroka.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom, so poročali o neželenih učinkih, kot so vrtoglavica, zaspanost in ataksija. Bolniki morajo biti zato pred vožnjo, upravljanjem strojev ali udeležbo v tveganih dejavnostih previdni, dokler niso povsem prepričani, da alopurinol na opravljanje teh dejavnosti ne vpliva negativno.

4.8 Neželeni učinki

Za to zdravilo ni novejših kliničnih dokumentacij, ki bi pomagala pri določanju pogostnosti neželenih učinkov. Pogostnost neželenih učinkov se lahko spreminja glede na prejeti odmerek in uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili.

Spodaj so neželenim učinkom dodeljene ocenjene kategorije pogostnosti: za večino dogodkov ni na voljo ustreznih podatkov za izračun pojavnosti. Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni pri spremljanju po prihodu zdravila na trg, so bili kategorizirani kot redki ali zelo redki. Za razvrstitev pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti ($\leq 1/10$)

Pogosti ($\leq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\leq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\leq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neželeni učinki, povezani z alopurinolom, so v celotni zdravljeni populaciji bolnikov pogosti, občasni, redni in običajno minimalni. Incidenca neželenih učinkov je večja ob prisotnosti okvare ledvic in/ali jeter.

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo redki	furunkuloza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	agranulocitoza ¹
		granulocitoza
		aplastična anemija ¹
		trombocitopenija ¹
		levkopenija
		levkocitoza
		eozinofilija
		aplazija rdečih krvnih celic
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost ²
	zelo redki	angioimunoblastni T-celični limfom ³
		anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	sladkorna bolezen
		hiperlipidemija
Psihiatrične motnje	zelo redki	depresija
Bolezni živčevja	zelo redki	koma
		paraliza
		ataksija

		periferna nevropatija
		parestezija
		somnolenca
		glavobol
		disgevizija
Očesne bolezni	zelo redki	katarakta
		motnje vida
		makulopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zelo redki	vrtočlavičica
Srčne bolezni	zelo redki	angina pektoris
		bradikardija
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil	občasni	bruhanje ⁴
		navzea ⁴
		driska
	zelo redki	hematemeza
		steatoreja
		stomatitis
		spremembe v zvezi z odvajanjem blata
	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni
redki		hepatitis (vključno z nekrozo jeter in granulomatoznim hepatitisom) ⁵
Bolezni kože in podkožja	rogosti	izpuščaj
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	zelo redki	angioedem ⁷
		medikamentni izpuščaj
		alopecija
		spremembe barve las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v mišicah
Bolezni sečil	redki	urolitiazia
	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
		splošno slabo počutje

		astenija
		pireksija ⁸
Preiskave	pogosti	zvišan ščitnico stimulirajoči hormon v krvi ⁹

1. 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. Zpoznala preobčutljivostna motnja, ki zajema več organov (znana kot preobčutljivostni sindrom ali DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), s povišano telesno temperaturo, izpuščaji, vaskulitisom, limfadenopatijo, psevdolinfomom, artralgijo, levkopenijo, eozinofilijo, hepato-splenomegalijo, nenormalnimi vrednostmi testov jetrne funkcije in sindromom izginevanja žolčevoda (uničenje in izginotje intrahepatičnih žolčnih vodov), ki se pojavlja v različnih kombinacijah. Prizadeti so lahko tudi drugi organi (npr. jetra, pljuča, ledvice, trebušna slinavka, miokard in debelo črevo). Če se kadar koli med zdravljenjem pojavijo take reakcije, je treba zdravljenje z alopurinolom takoj in trajno prekiniti. Bolnikov s preobčutljivostnim sindromom in SJS/TEN se ne sme ponovno izpostaviti zdravlilu. Pri obvladovanju preobčutljivostnih kožnih reakcij so lahko koristni kortikosteroidi. V primeru pojava generaliziranih preobčutljivostnih reakcij je bila navadno prisotna motnja delovanja ledvic in/ali jeter, zlasti v primerih s smrtnim izidom.
3. Angioimunoblastni T-celični limfom je opisan kot zelo redek neželeni učinek po biopsiji generalizirane limfadenopatije. Zdi se, da po prenehanju jemanja alopurinola izzveni.
4. V zgodnjih kliničnih študijah sta opisana navzea in bruhanje. Novejša poročila nakazujejo, da te reakcije niso znatna težava in da se jim je mogoče izogniti, če se alopurinol zaužije po obroku.
5. Poročali so o jetrni disfunkciji brez vidnih znakov generalizirane preobčutljivosti.
6. Kožne reakcije so najpogostejši neželeni učinki in se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Lahko so v obliki srbečice, makulopapularnega izpuščaja, včasih luščenja, purpure in redko ekfoliacije, na primer pri Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi (SJS/TEN). Če se pojavi katera od teh reakcij, je treba z jemanjem alopurinola TAKOJ prenehati. 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 katerim koli zdravilom, za katero obstaja sum, da povzroča navedene neželene učinke. Ko blage reakcije izzvenijo, se lahko alopurinol ponovno uvede v manjšem odmerku (npr. 50 mg/dan), ki se ga postopoma zvišuje. Za alel HLA-B*5801 je bilo dokazano, da je povezan s tveganjem za razvoj z alopurinolom povezanega preobčutljivostnega sindroma in SJS/TEN. Uporaba genotipa kot presejalnega orodja za sprejemanje odločitev o zdravljenju z alopurinolom ni bila potrjena. Če se izpuščaj ponovno pojavi, se bolnika ne sme več izpostaviti alopurinolu, sicer lahko pride do še 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 reakcij ali celo reakcij s smrtnim izidom. Klinična diagnoza SJS/TEN ali druge resne preobčutljivostne reakcije ostaja temelj za sprejemanje odločitev.
7. Poročali so o pojavu angioedema z znaki in simptomi generalizirane reakcije preobčutljivosti na alopurinol ali brez njih.
8. Poročali so o pojavu zvišane telesne temperature z znaki in simptomi generalizirane reakcije preobčutljivosti na alopurinol ali brez njih (glejte poglavje 4.8, *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 nacionalni center za poročanje,

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki:

Poročali so o zaužitju alopurinola v odmerku do 22,5 g brez pojava neželenih učinkov. Pri bolniku, ki je zaužil 20 g alopurinola, so poročali o simptomih in znakih, vključno z navzeo, bruhanjem, drisko in omotičnostjo. Bolnik je okreval po splošnem podpornem zdravljenju.

Zdravljenje:

Obsežna absorpcija alopurinola lahko privede do pomembnega zaviranja aktivnosti ksantin oksidaze, kar naj ne bi imelo nepričakovanih neželenih učinkov, razen če ne vpliva na sočasno uporabo drugih zdravil, predvsem 6-merkaptopurina in/ali azatioprina. Zadostna hidracija za vzdrževanje optimalne diureze olajša izločanje alopurinola in njegovih presnovkov. Po potrebi se lahko izvede hemodializa.

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 zaviralec encima ksantin oksidaze. Alopurinol in njegov glavni presnovek oksipurinol znižujeta ravni sečne kisline v plazmi in urinu, s pomočjo zaviranja ksantin oksidaze, encima, ki katalizira oksidacijo hipoksantina v ksantin in ksantina v sečno kislino.

Farmakodinamični učinki

Poleg zaviranja razgradnje purina se pri nekaterih bolnikih s hiperurikemijo (vendar ne pri vseh) zmanjša biosinteza purina s pomočjo povratne inhibicije hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze. Druga presnovka alopurinola sta še alopurinol-ribozid in oksipurinol-7 ribozid.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju je alopurinol aktiven in se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavil. Študije so zaznale alopurinol v krvi 30–60 minut po odmerjanju. Ocene biološke uporabnosti so v razponu od 67 % do 90 %. Najvišje koncentracije alopurinola v plazmi so navadno dosežene približno 1,5 ure po peroralni uporabi alopurinola, vendar hitro padejo in so po 6 urah komaj zaznavne. Najvišje koncentracije oksipurinola v plazmi so navadno dosežene 3–5 ur po peroralni uporabi alopurinola in so precej bolj stabilne.

Porazdelitev

Vezava alopurinola na plazemske beljakovine je zanemarljiva, zato spremembe pri vezavi na beljakovine nimajo pomembnega vpliva na spremembo očistka. Navidezni volumen porazdelitve alopurinola je približno 1,6 l/kg, kar kaže na razmeroma obsežen privzem v tkiva. Podatkov o koncentracijah alopurinola v tkivih pri človeku ni, verjetno pa je, da sta alopurinol in oksipurinol v največjih koncentracijah prisotna v jetrih in črevesni sluznici, kjer je aktivnost ksantin oksidaze velika.

Biotransformacija

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

Izločanje

Približno 20 % zaužitega alopurinola se izloči z blatom. Izločanje alopurinola poteka predvsem preko metabolne pretvorbe s ksantin oksidazo in aldehid oksidazo v oksipurinol, pri čemer se manj kot 10 % nespremenjenega zdravila izloči z urinom. Plazemska razpolovna doba alopurinola je približno 0,5 do 1,5 ure.

Oksipurinol je slabši zaviralec ksantin oksidaze kot alopurinol, vendar je njegova razpolovna doba v plazmi znatno daljša. Ocenjujejo, da znaša pri človeku od 13 do 30 ur. Zato se z enkratnim dnevnim odmerkom alopurinola učinkovita inhibicija ksantin oksidaze ohranja 24 ur. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic pride do postopnega kopičenja oksipurinola, dokler njegova koncentracija v plazmi ne doseže stanja dinamičnega ravnovesja. Ti bolniki bodo ob jemanju 300 mg alopurinola na dan navadno imeli koncentracije oksipurinola v plazmi 5–10 mg/l.

Oksipurinol se v nespremenjeni obliki izloča z urinom, vendar ima zaradi tubularne reabsorpcije dolgo razpolovno dobo izločanja. Vrednosti razpolovne dobe izločanja, o katerih so poročali, so v razponu od 13,6 do 29 ur. Velike razlike v teh vrednostih je mogoče pripisati razlikam v zasnovi študije in/ali kreatininskem očistku pri bolnikih.

Farmakokinetika pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek alopurinola in oksipurinola je pomembno zmanjšan pri bolnikih s slabim delovanjem ledvic, kar ima za posledico višje plazemske koncentracije pri kroničnem zdravljenju. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri kateri so bile vrednosti kreatininskega očistka med 10 in 20 ml/min, so bile plazemske koncentracije oksipurinola približno 30 mg/l po dolgotrajnem zdravljenju z odmerkom 300 mg alopurinola na dan. To je približna koncentracija, ki je bila dosežena z odmerki 600 mg/dan pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Zato je pri bolnikih z ledvično okvaro potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Alopurinol Accord.

Farmakokinetika pri starejših

Malo verjetno je, da bi se kinetika alopurinola spremenila iz drugih razlogov kot zaradi poslabšanja delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2, *Farmakokinetika pri bolnikih z okvaro ledvic*).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V poskusih na živalih je dolgotrajna uporaba visokih odmerkov alopurinola povzročila nastajanje ksantinskih precipitativ (urolitiaza), kar je povzročilo morfološke spremembe na sečilih.

Mutagenost:

Citogenetske študije kažejo, da alopurinol ne povzroča kromosomskih aberacij v človeških krvnih celicah pri *in vitro* koncentracijah do 100 µg/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.

Reproduktivna toksičnost:

V študiji na miših, ki so prejemale intraperitonealne odmerke 50 ali 100 mg/kg na 10. ali 13. dan gestacijske starosti, so zabeležili nenormalnosti ploda. V podobni študiji na podganah, ki so prejemale odmerke 120 mg/kg na 12. dan gestacijske starosti, pa nenormalnosti niso opazili. Obsežne študije velikih peroralnih odmerkov alopurinola pri miših (do 100 mg/kg/dan), podganah (do 200 mg/kg/dan) in kuncih (do 150 mg/kg/dan), zaužitih med 8. do 16. dnem gestacijske starosti, 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
krospovidon (vrsta B)
koruzni škrob
povidon K30
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot PVC-ALU s po 25, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Mazowieckie, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02627/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 12. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 3. 2019