

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete
Alopurinol Sandoz 300 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete
Ena tableta vsebuje 100 mg alopurinola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 35 mg laktoze (v obliki monohidrata)

Alopurinol Sandoz 300 mg tablete
Ena tableta vsebuje 300 mg alopurinola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 106 mg laktoze (v obliki monohidrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete

Bela do skoraj bela, ploščata tableta valjaste oblike, z razdelilno zarezo in vtisnjenima oznakama 'I' in '56' na vsaki strani razdelilne zareze na eni strani tablete in brez oznak na drugi strani. Premer tablete je približno 8 mm.

Alopurinol Sandoz 300 mg tablete

Bela do skoraj bela, ploščata tableta valjaste oblike, z razdelilno zarezo in vtisnjenima oznakama 'I' in '57' na vsaki strani razdelilne zareze na eni strani tablete in brez oznak na drugi strani. Premer tablete je približno 11 mm.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

- Vse oblike hiperurikemije, ki jih ni mogoče nadzorovati s prehranskimi ukrepi, vključno s sekundarno hiperurikemijo različnega izvora in kliničnimi zapleti, povezanimi s hiperurikemičnimi stanji, zlasti pojav protina, uratne nefropatije, ter raztapljanje in preprečevanje kamnov sečne kisline.

- 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
- Bolezni zaradi dednega pomanjkanja encimov, Lesch-Nyhanov sindrom (delno ali popolno pomanjkanje encima hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze) in pomanjkanje adenin fosforibozil transferaze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Alopurinol Sandoz je treba uvajati v nizkih odmerkih, npr. 100mg/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 *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.

Če je potrebno zdravilo odmerjati na osnovi mg/kg telesne mase, je treba uporabiti odmerek 2 do 10 mg na kilogram telesne mase na dan.

Pediatrična populacija

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete
Pediatrična populacija ≥ 15 kg telesne mase

Alopurinol Sandoz 300 mg tablete
Pediatrična populacija ≥ 45 kg telesne mase

Otroci, 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 nekaterih encimskih motnjah kot je Lesch-Nyhanov sindrom.

Starejši

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

Okvara ledvic

Alopurinol in njegovi presnovki se izločajo preko ledvic, zato lahko pri bolnikih z okvarjeno funkcijo 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 ledvični okvari:

Očistek kreatinina	Dnevni odmerek
> 20 ml/min	normalni odmerek
10 to 20 ml/min	100 do 200 mg na dan
< 10 ml/min	100 mg/dan ali daljši časovni presledki med odmerki

Pri hudi ledvični insuficienci je priporočljivo uporabiti odmerek manj kot 100 mg na dan ali pa uporabiti enkratne 100 mg odmerke v časovnih presledkih, ki so daljši od enega dneva.

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

Alopurinol in njegovi presnovki se odstranijo s hemodializo. Če je dializo potrebno izvesti dva do trikrat na teden, je treba razmisliti o alternativni shemi odmerjanja in sicer 300-400 mg zdravila Alopurinol Sandoz takoj po vsaki dializi in nič v vmesnem času.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba uporabiti zmanjšane odmerke. V začetni fazi zdravljenja je priporočeno redno opravljati teste jetrne funkcije.

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

Pred pričetkom zdravljenja s citostatiki je priporočljivo popraviti obstoječo hiperurikemijo in/ali hiperurikozurijo z zdravilom Alopurinol Sandoz. Pomembno je zagotoviti zadostno hidracijo za ohranjanje optimalne diureze ter alkalnost urina za povečanje topnosti uratov/sečne kisline v urinu. Uporabiti je treba najnižji možni odmerek zdravila Alopurinol Sandoz iz priporočene sheme odmerjanja.

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

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

Nasvet glede spremljanja koncentracije

Odmerek je treba prilagajati na podlagi spremljanja serumske koncentracije uratov in ravni uratov/sečne kisline v urinu v ustreznih časovnih razmakih.

Način uporabe

Zdravilo Alopurinol Sandoz se lahko jemlje peroralno enkrat na dan, po obroku. Če dnevni odmerek presega 300 mg in se pokaže gastrointestinalna intoleranca, bo morda primernejši režim odmerjanja v deljenih odmerkih.

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, SJS in TEN

Preobčutljivostne reakcije na alopurinol se lahko kažejo na številne različne načine, vključno z makulopapularnim eksantomom, 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 kadarkoli 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 zdravlilu. Pri obvladovanju preobčutljivostnih kožnih reakcij so lahko koristni kortikosteroidi.

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 HLA-B*5801, ne glede na njihov etnični izvor.

Kronična okvara ledvic

Kronična okvara ledvic in sočasna uporaba diuretikov, predvsem tiazidnih, je bila povezana s povečanim tveganjem za razvoj z alopurinolom povezanega SJS/TEN sindroma in drugih hudih preobčutljivostnih reakcij.

Okvara jeter ali ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno jetrno ali ledvično funkcijo je treba uporabiti zmanjšane odmerke. (Glejte poglavje 4.2). 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.

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 zdravilom Alopurinol Sandoz, kot tudi z urikozuricnimi zdravili, 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 izbruh 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 zdravilom Alopurinol Sandoz bo povzročilo raztapljanje velikih uratnih kamnov umeščenih v ledvični kotanji, z majhno verjetnostjo zagozdenja v sečevodu.

Bolezni ščitnice

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

Zdravilo Alopurinol Sandoz 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

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.

6-merkaptopurin in azatioprin

Azatioprin se presnavlja do 6-merkaptopurina, ki je inaktiviran z delovanjem ksantinske oksidaze. Če se 6-merkaptopurin ali azatioprin daje sočasno z alopurinolom, je potrebno dati samo četrtno običajnega odmerka 6-merkaptopurina ali azatioprina, ker bo zaviranje ksantinske oksidaze podaljšalo njen učinek.

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 antikoagulant

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.

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. Sočasna uporaba teh dveh zdravil na splošno ni priporočena. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, bo morda potrebno zmanjšati odmerek didanozina, bolnike pa je treba natančneje spremljati.

Diuretiki

Poročali so o medsebojnem delovanju med alopurinolom in furosemidom, ki je povzročilo povišanje serumske koncentracije uratov in plazemske ravni oksipurinola. Pri sočasnem dajanju alopurinola in diuretikov, predvsem tiazidnih in zlasti pri zmanjšani ledvični funkciji, so poročali o povečanem tveganju za preobčutljivost.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE)

Pri sočasnem dajanju alopurinola z zaviralci ACE, so zlasti pri zmanjšani ledvični funkciji poročali o povečanem tveganju za preobčutljivost.

Kaptopril

Sočasna uporaba alopurinola in kaptoprila lahko poveča tveganje za pojav kožnih reakcij, zlasti pri bolnikih s kroničnim ledvičnim popuščanjem.

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.

V mleku doječih mater, ki so jemale alopurinol v odmerku 300 mg/dan, so odkrili koncentracije 1,4 mg/l alopurinola in 53,7 mg/l oksipurinola. Vendar pa ni podatkov o učinku alopurinola ali njegovih presnovkov na dojene otroke.

Treba se je odločiti, ali prekiniti z dojenjem ali prenehati oziroma začasno prekiniti zdravljenje z alopurinolom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

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, uporabo 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 odmerki 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, 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 ($\geq 1/10$)

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 večja ob prisotnosti ledvične in/ali jetrne okvare.

Preglednica 1 Neželeni učinki		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki	furunkuloza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	agranulocitoza ¹ aplastična anemija ¹ trombocitopenija ¹
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost ²
	Zelo redki	angioimunoblastična limfadenopatija ³ anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	sladkorna bolezen hiperlipidemija
Psihiatrične motnje	Zelo redki	depresija

Bolezni živčevja	Zelo redki	koma paraliza ataksija periferna nevropatija parestezija somnia glavobol disgevizija
Očesne bolezni	Zelo redki	katarakta motnje vida makulopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Zelo redki	vertigo
Srčne bolezni	Zelo redki	angina pektoris bradikardija
Žilne bolezni	Zelo redki	hipertenzija
Bolezni prebavil	Občasni	bruhanje ⁴ navzeja ⁴
	Zelo redki	hematemeza steatoreja stomatitis spremembe v zvezi z odvajanjem blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ⁵
	Redki	hepatitis (vključno z nekrozo jeter in granulomatoznim hepatitisom) ⁵
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ⁶
	Zelo redki	angioedem ⁷ medikamentni izpuščaj alopecija spremembe barve las
Bolezni 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 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 Zapoznena 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, psevdolimfomom, artralgijsko, levkopenijo, eozinofilijo hepato-splenomegalijo, nenormalnimi vrednostmi testov jetrne funkcije in sindrom 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 zdravljenjem z alopurinolom TAKOJ in ZA VEDNO prenehati.

Pri bolnikih s preobčutljivostnim sindromom in SJS/TEN se ne sme poskusiti s ponovno uvedbo. Kostikosteroidi so lahko koristni pri obvladovanju kožnih preobčutljivostnih reakcij. V primeru pojava generaliziranih preobčutljivostnih reakcij je bila navadno prisotna motnja delovanja ledvic in/ali jeter, zlasti v primerih s smrtnim izidom.

³ Angioimunoblastna limfadenopatija je opisana kot zelo redek neželeni učinek po biopsiji generalizirane limfadenopatije. Zdi se, da po prenehanju jemanja alopurinola izzveni.

⁴ V zgodnjih kliničnih študijah sta opisana navzeja 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, purpura in redko eksfoliacije, 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 katerega 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. Genotipizacija, kot presejalno orodje za odločanje o uvedbi zdravljenja z alopurinolom, ni bila uveljavljena. Če se izpuščaj ponovno pojavi, se bolnika NE SME VEČ izpostaviti alopurinolu, sicer lahko pride do še hujše preobčutljivostne reakcije (glejte 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 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 Bolezni imunskega sistema).

⁹ V zvezi s pojavom zvišanih ravni ščitnično 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
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 zdravila Alopurinol Sandoz 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. Lahko se uporabi hemodializa, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline

Oznaka ATC: M04AA01

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. 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

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 alopurinola izloči z urinom. Plazemska razpolovna doba alopurinola je približno 1 do 2 uri.

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.

Izločanje

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 ur do 29 ur. Velike razlike v teh vrednostih je mogoče pripisati razlikam v zasnovi študije in/ali kreatininskem očistku pri bolnikih.

Farmakokinetika pri ledvični okvari

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 alopurinola.

Farmakokinetika pri starejših

Malo je verjetno, da bi se kinetika zdravila spremenila iz drugih razlogov kot zaradi poslabšanja delovanja ledvic (glejte Farmakokinetika pri okvari ledvic).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Teratogenost

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.

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

Razen podatkov, ki so vključeni v druga poglavja Povzetka glavnih značilnosti zdravila, dodatni predklinični podatki, pomembni za klinično varnost, niso na voljo.

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

2 leti

HDPE vsebnik:

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alopurinol Sandoz 100 mg tablete

Pretisni omot: PVC/Aluminij
 Velikosti pakiranj: 20, 30, 50, 60, 100 tablet
 30 x 1 tableta za enkratni odmerek

Plastenka: vsebnik iz HDPE z za otroke varnim polipropilenskim zamaškom ali s polipropilenskim zamaškom, ki ni varen za otroke, z indukcijskim tesnilom
 Velikosti pakiranj: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tablet

Alopurinol Sandoz 300 mg tablete

Pretisni omot: PVC/Aluminij
 Velikosti pakiranj: 30, 60, 100 tablet
 30 x 1 tableta za enkratni odmerek

Plastenka: vsebnik iz HDPE z za otroke varnim polipropilenskim zamaškom
 Velikosti pakiranj: 100, 105, 125 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/16/02218/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.08.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 2. 2020