

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ALOPURINOL BELUPO /АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблета  
ALOPURINOL BELUPO /АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблета  
allopurinol

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблета содржи 100 mg алопуринол.  
Една АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблета содржи 200 mg алопуринол.

Експципиенси со познат ефект:

Една АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблета содржи 50 mg лактоза монохидрат.  
Една АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблета содржи 100 mg лактоза монохидрат.

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблета е бела, тркалезна, рамна таблета со закосени рабови и без ознака на двете страни, со дијаметар од 7 mm.

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблета е бела, тркалезна, биконвексна таблета без ознака на двете страни, со дијаметар од 9,5 mm.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

##### *Возрасни*

- сите форми на хиперурикемија кои не можат да се контролираат со диета, вклучувајќи и секундарна хиперурикемија со различни етиологии и клинички компликации на хиперуремични состојби како што се гихт, уратна нефропатија, растворање и спречување на настанување на уратни камења
- лекување на рекурентни камења од калциум оксалат со истовремена хиперурикемија во случај кога внесувањето на течности, диета и други мерки биле неефикасни.

##### *Деца и адолесценти*

- секундарна хиперурикемија со различна етиологија
- уратна нефропатија во текот на лекување на леукемија



*Handwritten signature*

- наследни нарушувања на недостаток на ензими, Lesch-Nyhan-ов синдром (заради целосен или делумен недостаток на хипоксантин-гванин фосфорибозилтрансфераза) и недостаток на аденин фосфорибозилтрансфераза.

## 4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

### Дозирање

#### *Возрасни*

2-10 mg/kg телесна маса дневно или 100 до 200 mg дневно во поблаги состојби или 300 до 600 mg дневно во умерено тешки состојби или 700 до 900 mg дневно во тешки состојби.

Лекувањето со алопуринолот потребно е да се започне со ниски дози, на пр. 100 mg/ на ден, за да се намали ризикот од несакани дејства. Дозата треба да се зголеми само во случај ако не е постигната задоволителната вредност на уратите во серумот. Потребна е дополнителна претпазливост ако бубрежната функција е лоша.

#### *Педијатриска популација*

Дозирањето е 10 до 20 mg алопуринол/kg телесна маса до максимално 400 mg алопуринол на ден поделено во 3 дози. Примената кај деца ретко е индицирана, освен во случај на малигни болести (особено леукемија) и кај одредени ензимски нарушувања (како што е Lesch-Nyhan-ов синдром).

#### *Постари лица*

Иако нема специфични препораки, потребно е да се примени најниска доза која доведува до задоволително намалување на уратите. Да се проверат советите за дозирање во поглавјето *Болни со оштетување на функцијата на бубрезите* и поглавјето 4.4 од овој збирен извештај.

#### *Болни со оштетена функција на бубрезите*

Бидејќи алопуринолот и неговите метаболити се излучуваат преку бубрезите, оштетената функција на бубрезите може да доведе до ретенција на лекот и/или на неговите метаболити, со последично продолжување на нивните полувремиња на елиминација во плазмата. Препорачаното дозирање кај болни со оштетување на функцијата на бубрезите прикажано е во табелата:

Клиренс на креатининот	Дневна доза
>20 ml/min	вообичаена доза
10-20 ml/min	100-200 mg дневно
<10 ml/min	100 mg/ден или по мале интервали помеѓу две дозирани

При оштетување на бубрежната функција потребно е внимателно да се разгледа дозирањето. Почетната доза може да биде најмногу 100 mg на ден и може да се зголеми само во случај на незадоволително намалување на урати во серумот или во урината.



При тешка инсуфициенција на бубрезите потребно е да се применуваат дози помали од 100 mg алопуринол на ден или да се примени поединечна доза од 100 mg алопуринол во интервали подолги од еден ден.

Ако е достапна опрема за следење на концентрацијата на оксипуринолот во плазмата, дозата на алопуринол може да се приспособи со одржување на нивото на оксипуринолот во плазмата на ниво под 100  $\mu\text{mol/l}$  (15,2  $\mu\text{g/l}$ ).

Алопуринолот и неговите метаболити се отстрануваат по пат на дијализа. Ако дијализата е потребна, два до три пати седмично треба да се разгледа алтернативен режим на дозирање од 300 до 400 mg на алопуринол непосредно по секоја дијализа. Во времето помеѓу дијализите, алопуринолот не се применува.

#### *Болни со оштетена функција на црниот дроб*

Кај болни со оштетена функција на црниот дроб е потребно е намалување на дозата. На почетокот на терапијата се препорачува редовна контрола на тестовите на функцијата на црниот дроб.

#### *Болести со зголемено создавање на урати (на пр. неоплазија, Lesch-Nyhan-ов синдром)*

Се препорачува да се коригира постојната хиперурикемија и/или хиперурикозурија со алопуринол пред започнување на терапијата со цитостатици. Потребно е да се обезбеди адекватна хидрација и да се одржува оптимална диуреза и со алкализација на урината да се проба да се зголеми растворањето (излучувањето) на уратите/мочната киселина. Потребно е да се намали дозата на алопуринол.

Ако се работи за уратна нефропатија или некоја друга патолошка состојба која штетно дејствува врз функцијата на бубрезите, се препорачува примена на алопуринол како што е опишано во поглавјето *Болни со оштетување на функцијата на бубрезите*. Овие чекори можат да го намалат ризикот од настанување на компликација предизвикана од депозитите на ксантин и/или оксипуринол (видете ги поглавјата 4.5 и 4.8).

#### *Препораки за дозирање во случај на кожни реакции*

Примената на алопуринол потребно е веднаш да се прекине во случај на појавување на кожни реакции. По закрепнување од благ кожни реакции, со соодветна проценка на ризикот, алопуринолот може повторно да се воведо во терапијата во мала доза (на пр. 50 mg на ден) со примена на фармацевтска форма која што обезбедува соодветно дозирање, по што дозата може постепено да се зголемува со контрола на кожните реакции и на други можни несакани дејства. Доколку повторно се појават овие несакани дејства, примената на алопуринол мора трајно да се прекине заради можни појави на сериозни реакции на преосетливост (видете го поглавјето 4.8).

#### Препораки за следење

Потребно е следење на концентрацијата на уратите во серумот и на солите на мочната киселина во урината во соодветни временски интервали и приспособување на дозирањето на алопуринолот според добиените резултати.

#### Начин на примена

Алопуринол таблетите се земаат орално, еднаш на ден. За да се намалат пречките во варењето, лекот се зема по оброк. Во случаи кога вкупната дневна доза преминува 300 mg



алопуринол, може да дојде до појава на тешкотии во варењето. За тоа да се избегне, се препорачува примена во поделени дози.

### 4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.

### 4.4. МЕРКИ НА ПРЕТпаЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

#### *Синдром на преосетливост, SJS и TEN*

Реакциите на преосетливост можат да се манифестираат на повеќе начини, вклучувајќи и макулопапулозно исипување, синдром на преосетливост (таканаречен DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) и Стивенс-Джонсонов синдром (SJS) / токсична епидермална некролиза (TEN). Овие реакции се клинички дијагнози и понатамошните одлуки зависат од нивната клиничка презентација. Ако таквите реакции се појават во текот на терапијата, примената на алопуринолот треба веднаш да се прекине. Алопуринолот не смее повторно да се воведува во терапија кај болни со синдром на преосетливост и SJS/TEN.

Кортикостероидите можат да бидат корисни при лекување на реакции на преосетливост на кожа.

#### *HLA-B\*5801 алел*

Докажано е дека HLA-B\*5801 алел е поврзан со ризик од развој на синдром на преосетливост и SJS/ TEN поврзани со алопуринолот. Зачестеноста на алел HLA-B\*5801 значајно варира помеѓу етничките групи: се јавува до 20% од Хан Кинези, 8-15% од Тајланѓани, приближно 12% од Корејци и во 1-2% поединци од јапонско или европско потекло.

Пред да се започне со лекување со алопуринол во популациски подгрупи за кои е позната висока преваленција на овој алел, треба да се разгледа скрининг на HLA-B\*5801. Хроничното заболување во бубрезите може дополнително да го зголеми ризикот кај овие пациенти. Во случај кога генотипизацијата HLA-B\*5801 не е достапна за пациенти со кинеско (Хан Кинези), тајландско или корејско потекло, користа од лекувањето мора темелно да се процени и да се земе предвид користа од можните поголеми ризици пред да се започне со лекувањето. Не е утврдена користа од примената на генотипизацијата кај болни од други популации.

Ако болниот е познат носител на HLA-B\*5801 (особено оние од кинеско (Хан Кинези), тајландско или корејско потекло) не може да се започне со примената на алопуринол освен ако нема други разумни опции на лекување и се смета дека користа го надминува ризикот. Потребна е дополнителна претпазливост при следење на појавата на знаци на синдромот на преосетливост или SJS/TEN, а болниот треба да се предупреди за неопходноста од прекинување на лекувањето при појава на првите симптоми. SJS / TEN сè уште може да се појави кај пациенти кои имаат негативен тест за HLA-B\*5801 без оглед на етничката припадност.

#### *Акутен напад на гихт*

Лекувањето со алопуринол не смее да се започне додека акутниот напад на гихт целосно не се смири бидејќи може да се предизвикаат понатамошни напади. Во раните фази на

лекување со алопуринол, како и со урикозуричните лекови, може да се појави акутен напад на уричен артритис. Затоа е препорачливо да се даде профилакса со соодветен антивоспалителен лек или со колхицин во текот на најмалку еден месец. Во литературата треба да се побараат детали за соодветното дозирање, мерките на претпазливост и предупредувањата. Ако кај болните кои се веќе на терапија со алопуринол се развие акутен напад на гихт, треба да се лекуваат со соодветен антивоспалителен лек, а лекувањето со алопуринол да се продолжи со иста доза.

Алопуринолот не смее да се применува кај болни кои земаат азатиоприн или 6-меркаптопурин, освен во случај кога дозата на тие лекови е намалена на една четвртина (25%) од нивната почетна доза (видете го поглавјето 4.5.).

Во случај на појава на кожно исипување или преосетливост со друга форма потребно е веднаш да се прекине примената на алопуринолот (видете го поглавјето 4.8.).

#### *Нарушување на функција на црниот дроб или бубрезите*

Намалени дози потребно е да се применуваат кај болни со оштетена функција на црниот дроб или на бубрезите. Болни со хипертензија или со инсуфициенција на срцето, на пример болни кои применуваат диуретици или АСЕ инхибитори, можат истовремено да имаат оштетена функција на бубрезите, па алопуринолот кај овие болни мора да се применува со претпазливост.

Истовремена примена на диуретици (вклучувајќи тиазидни диуретици) кај пациенти со хронично бубрежно нарушување може да го зголеми ризикот од појава на синдром SJS / TEN предизвикан од лекот, како и други тешки реакции на преосетливост. Се препорачува внимателно следење на ваквите пациенти со приспособување на дозата на алопуринол доколку се забележи бубрежно нарушување (видете го поглавјето 4.2.).

#### *Асимптоматска хиперурикемија*

Асимптоматската хиперурикемија не е индикација за примена на алопуринолот. Со цел подобрување на состојбата на болните, неопходни се надомест на течности, приспособување на исхраната и лекување на причината за асимптоматската хиперурикемија.

#### *Депозити на ксантин*

Во состојби во кои е присутно високо ниво на урати (на пр. кај малигните болести и во текот на нивните лекувања, Lesch-Nyhan-ов синдромот) апсолутната концентрација на ксантин во урината може во ретки случаи да го достигне нивото кое што доведува до таложење во уринарниот тракт. Ризикот од настанување на оваа појава може да се намали со соодветна хидрација за да се постигне оптимално разредување на урината.

#### *Импакција (заглавување) на уратните бубрежни камења*

Соодветната терапија со алопуринол може да доведе до растворување на големите камења на мочната киселина во бубрезите, но со мала веројатност за ривно заглавување во уретерот.

При лекување на гихт и уратни бубрежни камења волуменот на урината мора да биде најмалку 2 литра на ден, а рН на урината во распон од 6.4 до 6.8.



#### *Нарушување на тироидната жлезда*

Зголемени вредности на TSH ( $> 5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) се забележани кај пациенти на долготрајно лекување со алопуринол (5,8%) во долгорочната продолжена отворена студија. Треба да се внимава при примена на алопуринол кај пациенти со изменета функција на тироидната жлезда.

#### *Лактоза*

Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на фруктоза, галактоза, галактоземија или малапсорпција на глукоза и галактоза не би смееле да го земаат овој лек.

### **4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА**

#### *б-меркаптопурин и азатиоприн*

Во случаи на истовремена примена на б-меркаптопурин или азатиоприн со алопуринол потребно е да се примени една четвртина (25%) од вообичаената доза на б-меркаптопуринол, односно азатиопринот. Алопуринолот е инхибитор на ксантин-оксидазата и влијае врз метаболната инактивација на б-меркаптопуринол и азатиопринот. Доколку не се намали дозата на овие материи, нивната концентрација во серумот може да порасне до токсични вредности.

#### *Видарабин (аденин арабинозид)*

Полувремето на елиминација на видарабинот од плазмата може да биде продолжено при истовремена примена на овие лекови, заради што можат да се појават токсични ефекти на лекот. Потребно е засилено следење на несаканите дејства за да се препознаат зголемените токсични ефекти.

#### *Салицилати и урикозурици:*

Оксипуринолот, главен активен метаболит на алопуринолот, се излучува преку бубрезите слично како и уратите. Поради тоа, лековите со урикозурична активност како што е пробенецидот или големи дози на салицилат можат да го забрзаат излучувањето на оксипуринолот. Тоа може да доведе до намалување на терапевтскиот ефект на алопуринолот, што е потребно да се процени кај секој болен поединечно.

#### *Хлорпропамид*

Истовремената примена на алопуринол со хлорпропамид кај болни со оштетена функција на бубрезите може да го зголеми ризикот од продолжување на хипогликемиската активност бидејќи алопуринолот и хлорпропамидот се натпреваруваат во излучувањето во бубрежните тубули.

#### *Кумарински антикоагуланси*

Ретко се опишани случаи со посилен ефект на варфаринот и другите кумарински антикоагуланси при истовремена примена со алопуринол. Се препорачува внимателно следење на сите болни кои земаат антикоагуланси.

#### *Фенитоин*



Алопуринолот може да ја инхибира оксидацијата на фенитоинот во црниот дроб, но без докажано клиничко значење.

#### *Теофилин*

Забележана е инхибиција на метаболизмот на теофилинот. Механизмот на оваа интеракција може да се објасни со вклучување на ксантин оксидазата во биотрансформацијата на теофилинот. Потребно е да се следи нивото на теофилин кај болни кои почнале да земаат или да ја зголемуваат дозата на алопуринол.

#### *Амоксицилин или ампицилин*

Забележана е поголема зачестеност на појавата на исипување кај болни кои истовремено земале алопуринол во комбинација со овие лекови во однос на болните кои земале само антибиотик или само алопуринол. Причината за оваа поврзаност не е утврдена, но во согласност со тоа се препорачува, кога тоа е можно, примена на други лекови во замена за амоксицилин или ампицилин кај болни на терапија со алопуринол.

#### *Цитостатици*

Со примена на алопуринол и цитостатици (на пр. циклофосфамиди, доксорубицини, блеомицини, прокарбазини, алкил-халогениди), дискразијата во крвта се јавува почесто отколку кога овие активни супстанции се применуваат сами.

Затоа, следењето на крвната слика треба да се прави во редовни интервали.

#### *Циклоспорин*

Забележано е зголемување на плазматската концентрација на циклоспорин при истовремена примена со алопуринол. Треба да се земе во предвид можноста за зголемена токсичност на циклоспоринот во случај на истовремена примена.

#### *Диданозин*

Кај здрави доброволци и ХИВ позитивни болни кои земале диданозин, максималната концентрација на диданозин и AUC вредностите биле приближно двојни при истовремена примена на алопуринол во доза од 300 mg дневно, а без ефект врз терминалното полувреме на излачување. Истовремената примена на овие два лека не се препорачува. Доколку е неопходна истовремена примена на диданозин со алопуринол, можно е да има потреба од намалување на дозата на диданозинот, а над болните е потребен зголемен надзор.

#### *Алуминиум хидроксид*

Ако се земе со алуминиум хидроксид истовремено, алопуринолот може да има послаб ефект. Помеѓу земањето на овие два лека е потребен интервал од најмалку 3 часа.

#### *Диуретици*

Истовремената употреба на алопуринол и фуросемид може да ја зголеми концентрацијата на серумските урати и концентрацијата на оксипуринол во плазмата. Се препорачува внимателно следење на пациентите со можно приспособување на дозата на алопуринол во согласност со резултатите од тестовите на бубрежната функција и клиничката состојба на пациентот (видете го поглавјето 4.2.).

Хронично затајување на бубрезите со истовремена употреба на диуретици (вклучувајќи тиазидни диуретици) може да го зголеми ризикот од алопуринол-индуциран синдром



SJS/TEN и други тешки реакции на преосетливост. Потребно е внимателно следење на ваквите пациенти со можно приспособување на дозата на алопуринол доколку се забележи намалена бубрежна функција (видете го поглавјето 4.2.).

#### *Инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (АСЕ инхибитори)*

Истовремената употреба на алопуринол и каптоприл може да ја зголеми веројатноста за реакции на кожата, особено кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција. Истовремената употреба со АСЕ инхибитори може да го зголеми ризикот од леукопенија, особено кај пациенти со намалена бубрежна функција.

## **4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ**

### Плодност

Нема доволно клинички податоци за влијанието на примената на алопуринол врз плодноста.

### Бременост

Нема доволно податоци за безбедноста на примената на алопуринол за време на бременоста. Експерименталните студии кај животните покажале тератогени ефекти во една студија (видете го поглавјето 5.3). Примената на овој лек за време на бременост се препорачува само кога не постои побезбеден алтернативен лек и кога користа од лекувањето на мајката го надминува ризикот за нероденото дете.

### Доење

Алопуринолот и оксипуринолот се излачуваат во мајчиното млеко. Концентрации од 1,4 mg/l алопуринол и 53,7 mg/l оксипуринол откриени се во млекото на доилките кои земале алопуринол во доза од 300 mg на ден. Меѓутоа, не постојат податоци за ефектите на алопуринол или неговите метаболити кај деца кои се доени. Алопуринол не се препорачува во текот на доење.

## **4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Кај болни кои земаат алопуринол забележани се несакани дејства како што се сонливост, вртоглавици и атаксии. Затоа, пациентите треба да бидат претпазливи кога управуваат со возило, работат со машини или учествуваат во опасни активности се додека не бидат сигурни дека алопуринолот не влијае на нивните способности.

## **4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

За алопуринолот не постои понова клиничка документација која би помогнала при утврдување на зачестеноста на несаканите дејства. Зачестеноста на несаканите дејства може да варира зависно од примената доза и примената во комбинација со други лекови.

Категориите на зачестеност се приближни; за повеќето несакани дејства не постојат соодветни податоци за пресметување на инциденцијата. Постмаркетиншките испитувања покажале ретка или многу ретка појава на несакани дејства. За класификација на зачестеноста на појавување на несакани дејства се користи следната конвенција:



Многу често:  $\geq 1/10$

Често:  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$

Помалку често:  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$

Ретко:  $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$

Многу ретко:  $< 1/10000$

Непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци).

Зачестеноста на нивните појавувања е поголема кај болни со болест на бубрезите и/или црниот дроб.

### Табеларен список на несаканите дејства

Класификација на органските системи	Зачестеност	Несакано дејство
Инфекции и инфестации	Многу ретко	Фурункулоза
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Многу ретко	Агранулоцитоза <sup>(1)</sup> Гранулоцитоза Апластична анемија <sup>(1)</sup> Тромбоцитопенија <sup>(1)</sup> Леукопенија Леукоцитоза Еозинофилија Аплазија на црвените крвни клетки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Помалку често	Реакции на преосетливост <sup>(2)</sup>
	Многу ретко	Ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом <sup>(3)</sup> Анафилактичка реакција
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Многу ретко	Шеќерна болест Хиперлипидемија
Психијатриски нарушувања	Многу ретко	Депресија
Нарушувања на нервниот систем	Многу ретко	Кома Парализа Атаксија Периферна невропатија Парестезија Сомноленција Главооболка Дијабетичка ретинопатија
Нарушувања на очите	Непознато	Асептичен менингитис
	Многу ретко	Катаракта Нарушување на видот Промена на макулата
Нарушувања на ушите и лавиринтот	Многу ретко	Вртоглавица
Срцеви нарушувања	Многу ретко	Ангина пекторис Брадикардија
Васкуларни нарушувања	Многу ретко	Хипертензија

Класификација на органските системи	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на дигестивниот систем	Помалку често	Повраќање <sup>(4)</sup> Мачнина <sup>(4)</sup> Пролив
	Многу ретко	Хематемеза Стеатореа Стоматитис Променето празнење на цревата
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Помалку често	Абнормални вредности на тестовите за црниот дроб <sup>(5)</sup>
	Ретко	Хепатитис (вклучувајќи некроза на црниот дроб и грануломатозен хепатитис) <sup>(5)</sup>
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Често	Исипување
	Ретко	SJS/TEN <sup>(6)</sup>
	Многу ретко	Ангиедем <sup>(7)</sup> Кожните промени предизвикани од лекот Алопеција Промена на бојата на косата
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Многу ретко	Болка во мускулите
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Ретко	Уролитијаза
	Многу ретко	Хематурија Азотемија
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	Многу ретко	Неплодност кај мажите Еректилна дисфункција Гинекомастија
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Многу ретко	Едем Малаксаност Астенија Треска <sup>(8)</sup>
Испитувања	Често	Покачени нивоа на тироидниот стимулирачки хормон (TSH) во крвта <sup>(9)</sup>

<sup>(1)</sup> Добиени се многу ретки извештаи за тромбоцитопенија, агранулоцитоза и апластична анемија, особено за лица со нарушена бубрежна и/или хепатална функција, што ја забележува потребата за посебна грижа кај оваа група на пациенти.

<sup>(2)</sup> Одложеното мултиорганско нарушување на преосетливост (познато како синдром на преосетливост или DRESS) со треска, исипување, васкулитис, лимфаденопатија, псевдолимфом, артралгија, леукопенија, еозинофилија, хепатоспленомегалија, абнормални тестови на функцијата на црниот дроб и синдром на исчезнување на жолчниот канал (уништување и исчезнување на интрахепатичниот дел на жолчниот канал) се јавуваат во разни комбинации. Другите органи исто така можат да бидат зафатени (на пр. црниот дроб, белите дробови, бубрезите, панкреасот, миокардот и дебелото црево). Ако наведените реакции се појават, што може да биде во било кое време во текот на лекувањето, земањето на алопуринолот веднаш мора да се прекине и повеќе не смее да се применува. Имуноанализа не треба да се изведува кај пациенти со синдром на преосетливост и SJS / TEN.



Кортикостероидите можат да имаат корисен ефект при лекувањето на кожни реакции на преосетливост. Во случаи на појава на генерализирани реакции на преосетливост, во поголем дел било присутно нарушување на работата на бубрезите и/или црниот дроб, особено во случаи на смртен исход.

(3) Многу ретко, опишан е ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом по биопсија на генерализирана лимфаденопатија. Измените се чини дека се реверзибилни при прекинување на алопуринолот.

(4) Во раните клинички студии се опишани мачнина и повраќање. Поновите извештаи укажуваат дека тие реакции не се значајни и дека можат да се избегнат ако алопуринолот се зема по оброк.

(5) Забележани се нарушувања на црниот дроб без видливи знаци на генерализирана реакција на преосетливост.

(6) Кожните реакции се најчести несакани дејства и можат да се појават било кога во текот на лекувањето со алопуринол. Тие можат да бидат во форма на јадеж, макулопапуларно исипување, понекогаш лупење, пурпура и ретко ексфолијација (на пр. Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза (SJS/TEN)).

Во случај на појава на симптомите SJS/TEN синдром или било која од наведените тешки реакции на преосетливост, потребно е веднаш да се прекине со примена на алопуринол. Ризикот од развој на симптоми на синдром SJS/TEN е најголем во првите неколку недели од третманот. Најдобриот пристап кон ваквите реакции на преосетливост вклучува рано дијагностицирање и непосредно прекинување на сомнителна терапија.

По закрепнување од благи кожни реакции (без знаци на SJS/TEN или други сериозни реакции на преосетливост), алопуринолот може повторно да се воведо во мала доза (на пр. 50 mg на ден) со примена на фармацевтска форма која обезбедува соодветно дозирање и постепено да се зголемува (видете го поглавјето 4.2).

Покажано е дека HLA-B\*5801 алел е поврзан со ризик од развој на синдром на преосетливост и SJS/ TEN поврзани со алопуринолот. Не е утврдена користа од генотипизацијата како алатка за донесување одлуки за лекување со алопуринол (видете го поглавјето 4.4.).

Во случај на повторна појава на оригинални симптоми, потребно е трајно да се прекине примената на алопуринолот за да не дојде до појава на потешки реакции на преосетливост (видете го поглавјето 4.8. *Нарушувања на имунолошкиот систем*). Ако SJS/TEN или други сериозни реакции на преосетливост не може да се исклучат, алопуринолот НЕ СМЕЕ повторно да се воведо поради потенцијална сериозна или дури фатална реакција. Клиничката дијагноза на SJS / TEN или други сериозни реакции на преосетливост останува основа за донесување одлуки.

(7) Ангиоедем е забележан со или без знаци и симптоми на генерализирана реакција на преосетливост.

(8) Забележана е појава на температура со или без симптоми на генерализирана реакција на преосетливост (видете го поглавјето 4.8. *Нарушувања на имунолошкиот систем*).

(9) Појавата на зголемување на тироидниот стимулирачки хормон (ТСХ) во релевантните студии не покажа никакво влијание врз нивото на слободен Т4, ниту пак имаше нивоа на ТSH индикативни за субклинички хипотироидизам.

### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници

може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Забележана е примена на алопуринол до 22,5 g без појава на несакани дејства. Кај болни кои земале 20 g алопуринол забележани се симптоми како што се мачнини, повраќања, проливи и вртоглавици. По примената на општи мерки за одржување на функцијата на организмот, дојде до закрепнување. Масивната апсорпција на алопуринолот може да доведе до значајни инхибиции на активностите на ксантин оксидазата што не би требало неповолно да влијае, освен ако не влијае врз истовремената примена на други лекови, особено со 6-меркаптопуринол и/или азатиопринол. Соодветната хидрација и одржувањето на оптимална диуреза го олеснуваат излучувањето на алопуринолот и неговите метаболити. Ако е потребно, може да се примени хемодијализа. Ова се применува само ако веднаш се открие предозирање.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

#### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: препарати за лекување на гихт, препарати кои го инхибираат создавањето на мочна киселина

АТС ознака: M04AA01

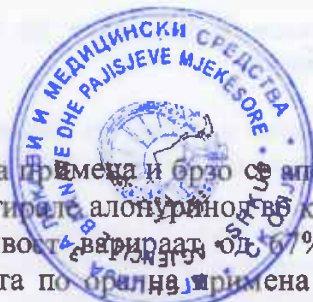
Алопуринолот е инхибитор на ксантин оксидазата. Алопуринолот и неговиот главен метаболит оксипуринолот го намалуваат нивото на мочна киселина во плазмата и во урината со помош на инхибиција на ксантин оксидазата, ензим кој ја катализира оксидацијата на хипоксантинол во ксантин и ксантинот во мочна киселина. Покрај инхибицијата на разградување на пуринол кај некои болни со хиперурикемија, повторната биосинтеза на пурин е намалена преку повратна инхибиција на хипоксантин-гуанин фосфорибосилтрансферазата. Други метаболити на алопуринолот се алопуринол-рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

#### 5.2. Фармакокинетски својства

##### Апсорпција

Алопуринолот ја постигнува својата активност по орална примена и брзо се апсорбира во горниот дел на системот за варење. Испитувањата детектираат алопуринол во крвта 30–60 минути по дозирањето. Проценките на биорасположивост варираат од 67% до 90%. Максималните концентрации на алопуринол во плазмата по орална примена обично се јавуваат по приближно час и половина по земањето, но брзо се спуштаат и тешко се одредуваат по 6 часа. Максималните концентрации на оксипуринол обично се постигнуваат 3-5 часа по оралната примена на алопуринол и значително се постабилни.

##### Дистрибуција



Алопуринол занемарливо се врзува за протениите на плазмата, па затоа варијациите при врзувањето на протениите не влијаат врз промената на клиренсот. Привидниот волумен на дистрибуција на алопуринол е околу 1,6 l/kg, што укажува на сразмерно опсечна дистрибуција во ткивата. Нема податоци за концентрациите на алопуринол во ткивата, но веројатно е дека алопуринолот и оксипуринолот се присутни во најголеми концентрации во црниот дроб и склузницата на цревата, каде што активноста на ксантин оксидазата е голема.

### Биотрансформација

Најважниот метаболит на алопуринол е оксипуринол. Дополнителни метаболити на алопуринолот се алопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

### Елиминација

Околу 20% од применетиот алопуринол се излачува преку фецесот за време од 48 до 72 часа. Елиминацијата на алопуринолот се одвива главно преку метаболна трансформација во оксипуринол со помош на ксантин оксидазата и алдехид оксидазата, а помалку од 10% од неизменетиот лек се излачува преку урината. Полувермето на алопуринолот во плазмата е околу 0,5 до 1,5 часа.

Оксипуринолот е послаб инхибитор на ксантин оксидазата од алопуринолот, но полувермето на елиминација на оксипуринолот во плазмата е многу подолго. Кај луѓето е проценето на 13 до 30 часа. Заради тоа ефикасната инхибиција на ксантин оксидазата може да се одржи во текот на 24 часа по една доза алопуринол. Кај болни со нормална бубрежна функција доаѓа до постепено таложење на оксипуринолот, сè додека неговата концентрација во плазмата не постигне состојба на динамичка рамнотежа. Таквите болни, земајќи 300 mg алопуринол на ден, обично имаат концентрација на оксипуринол во плазмата од 5-10 mg/l.

Оксипуринолот се елиминира неизменет преку урината, но полувермето на елиминација му е долго заради тоа што е предмет на тубуларна реасорпција. Најдени се вредности за полувермето на елиминација од 13 до 30 часа. Големи разлики кај тие вредности би можеле да се припишат на варијациите во видот на ступината и титан во клиренсот на креатининот кај болните.

### Посебни популации

#### Болни со оштетена функција на бубрежите

Клиренсот на алопуринолот и оксипуринолот значително е намален кај болни со слаба функција на бубрежите, што за последица има повиоки концентрации во плазмата при долготрајно лекување. Болните со бубрежно оштетување, каде што вредностите на клиренсот на креатининот биле помеѓу 10 и 20 ml/min, имале концентрација на оксипуринол во плазмата од околу 30 mg/l, а по продолжено лекување со 300 mg алопуринол на ден. Тоа е приближна концентрација која би се постигнала со дози од 600 mg/den кај лица со нормална функција на бубрежите. Заради тоа кај болните со оштетена бубрежна функција се бара намалување на дозата на алопуринолот.

#### Постары лица

Мага е веројатноста дека кинетиката на лекот кај постари болни би се променила заради некоја друга причина, освен заради влошување на функцијата на бубрежите(видете го поглавјето Болни со оштетена функција на бубрежите).



### 5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ

#### *Карциногенеза, мутагенеза*

Цитогенетските студии покажаа дека алопуринолот не предизвикува хромозомска аберација во крвните клетки кај луѓето *in vitro* во концентрации до 100 µg/ml и *in vivo* во дози до 600 mg/ден во просек од 40 месеци.

Алопуринолот не формира нитрозни соединенија *in vitro* ниту влијае на трансформацијата на лимфоцитите *in vitro*.

Доказите од биохемиските и цитолошките студии убедливо покажуваат дека алопуринолот не е мутаген и нема штетни дејства врз ДНК во која било фаза од клеточниот циклус.

Нема докази за канцероген ефект кај глвци и стаорци третирани со алопуринол до 2 години.

#### *Тератогеност*

Во студиите со глвци, кои примале интраперитонеални дози на алопуринол од 50 или 100 mg/kg во десеттиот или тринаесеттиот ден на гравидитетот, воочени се абнормалности на фетусот. Од другата страна, во слична студија со стаорци (доза 120 mg/kg, 12. ден од гравидитетот), немало абнормалности. Опсежните испитувања на ефектите на големи орални дози на алопуринол кај глвци (дози до 100 mg/kg/ден), стаорци (дози до 200 mg/kg/ден) и зајаци (дози до 150 mg/kg/ден) помеѓу осмиот и шеснаесеттиот ден од гравидитетот, покажале дека нема тератогени ефекти.

Други претклинички податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичноста на повторените дози, генотоксичноста и канцерогеноста.



### 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

#### 6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

лактоза монохидрат  
повидон  
пченкарен скроб  
магнезиум стеарат

#### 6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

#### 6.3. РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

#### 6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

#### 6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблети:

100 таблети во бело пластично шишенце затворено со безбедносен затворац со заштитен полиетиленски слој.

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблетки:  
100 (10x10) таблетки во PVC//Al блистер, во кутија.

**6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ**

Нема посебни барања за отстранување.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ  
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје**

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија  
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.  
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО100 mg таблетки: 11-2751/4

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО200 mg таблетки: 11-2388/2

**9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 100 mg таблетки: 19.09.2015

АЛОПУРИНОЛ БЕЛУПО 200 mg таблетки: 02.09.2021

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули 2022 година.

