

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alopurinol Sandoz 100 mg tablety  
Alopurinol Sandoz 300 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Alopurinol Sandoz 100 mg tablety*  
Jedna tableta obsahuje 100 mg alopurinolu.

Pomocné látky se známým účinkem  
Jedna tableta obsahuje 35 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

*Alopurinol Sandoz 300 mg tablety*  
Jedna tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocné látky se známým účinkem  
Jedna tableta obsahuje 106 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

*Alopurinol Sandoz 100 mg tablety*  
Bílá až téměř bílá, plochá, válcovitá tableta s půlicí rýhou, s vyraženým „I“ na jedné a „56“ na druhé straně od půlicí rýhy, na druhé straně hladká. Průměr: přibližně 8 mm.

*Alopurinol Sandoz 300 mg tablety*  
Bílá až téměř bílá, plochá, válcovitá tableta s půlicí rýhou, s vyraženým „I“ na jedné a „57“ na druhé straně od půlicí rýhy, na druhé straně hladká. Průměr: přibližně 11 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Všechny formy hyperurikémie nekontrolované dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci kamenů z kyseliny močové.

- Léčba recidivujících smíšených kamenů ze šřavelanu vápenatého při současné hyperurikémii, kdy dostatečný přívod tekutin, dietní a podobná opatření selhala.

Děti a dospívající

- Sekundární hyperurikémie různého původu
- Urátová nefropatie při léčbě leukémie
- Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom (částečný nebo úplný nedostatek hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy) a deficit adenin-fosforibosyltransferázy.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

*Dospělí*

Podávání přípravku Alopurinol Sandoz je nutno zahajovat nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, přičemž dávky se zvyšují, pouze pokud je hladina urátů v séru neuspokojivá. Zvláštní opatrnost je nutná při snížené funkci ledvin (viz *Porucha funkce ledvin*).

Navrhují se následující dávkovací schémata:

100 až 200 mg denně při mírných stavech onemocnění,  
300 až 600 mg denně při středně závažných stavech onemocnění,  
700 až 900 mg denně při závažných stavech onemocnění.

Pokud se vyžaduje dávkování založené na mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno použít dávku 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

*Pediatrická populace*

Alopurinol Sandoz 100 mg tablety

*Pediatrická populace  $\geq 15$  kg tělesné hmotnosti*

Alopurinol Sandoz 300 mg tablety

*Pediatrická populace  $\geq 45$  kg tělesné hmotnosti*

Děti a dospívající mladší 15 let: 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den do maximální dávky 400 mg denně podávané ve 3 dílčích dávkách.

Použití u dětí je indikováno vzácně, s výjimkou maligních stavů (zvláště leukémie) a určitých enzymatických poruch, jako je Lesch-Nyhanův syndrom.

*Starší pacienti*

Vzhledem k absenci konkrétních údajů je nutno použít nejnižší dávkování, které vede k uspokojivému snížení tvorby urátů. Zvláštní pozornost je nutno věnovat doporučením uvedeným v části *Porucha funkce ledvin* a v bodě 4.4.

*Porucha funkce ledvin*

Jelikož se alopurinol a jeho metabolity vylučují ledvinami, může porucha funkce ledvin vést k retenci léčivého přípravku a/nebo jeho metabolitů s následným prodloužením plasmatických poločasů.

Jako pomůcka k úpravě dávkování při poruše funkce ledvin může sloužit následující schéma:

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Denní dávka</b>
> 20 ml/min	Normální dávka
10 až 20 ml/min	100 až 200 mg denně
< 10 ml/min	100 mg/den nebo prodloužení dávkovacích intervalů

Při závažné nedostatečnosti ledvin může být vhodné používat dávku nižší než 100 mg za den nebo používat jednotlivé 100 mg dávky v intervalech delších než 1 den.

Pokud jsou k dispozici zařízení ke sledování koncentrací oxipurinolu v plasmě, je nutno dávku upravit tak, aby se hladiny oxipurinolu v plasmě udržovaly pod 100 mikromol/litr (15,2 mg/litr).

Alopurinol a jeho metabolity lze odstranit renální dialýzou. Pokud je dialýza potřebná dvakrát až třikrát týdně, je nutno zvážit alternativní dávkovací schéma 300 až 400 mg přípravku Alopurinol Sandoz ihned po každé dialýze, přičemž mezi dialýzami se žádné léčivo nepodává.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je nutno používat snížené dávky. V počátečních fázích léčby se doporučuje provádět pravidelně testy jaterních funkcí.

#### *Léčba stavů s vysokým obratem urátů, např. neoplázií, Lesch-Nyhanova syndromu*

Doporučuje se upravit stávající hyperurikémii pomocí přípravku Alopurinol Sandoz před zahájením cytotoxické léčby. Je důležité zajistit odpovídající hydrataci k udržení optimální diurézy, a snažit se o alkalizaci moči, aby se zvýšila rozpustnost urátů/kyseliny močové v moči. Dávkování přípravku Alopurinol Sandoz musí být na dolní hranici doporučeného dávkovacího schématu.

Pokud urátová nefropatie nebo jiné patologické stavy oslabily renální funkce, je nutno dodržovat pokyny uvedené v části *Porucha funkce ledvin*.

Tyto kroky mohou snížit riziko ukládání xanthinových a/nebo oxipurinolových depozit komplikující klinický stav. Viz také body 4.5 a 4.8.

#### *Pokyny ohledně monitorování*

Dávkování je nutno upravit na základě monitorování koncentrace urátů v séru a hladin urátů/kyseliny močové v moči v přiměřených intervalech.

#### Způsob podání

Přípravek Alopurinol Sandoz lze užívat perorálně jednou denně po jídle. Pokud denní dávka přesahuje 300 mg a je zřejmá gastrointestinální intolerance, může být vhodný režim podávání v dílčích dávkách.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Hypersenzitivní syndrom, SJS a TEN

Hypersenzitivní reakce na alopurinol se mohou projevit mnoha způsoby, včetně makulopapulárního exantému, hypersenzitivního syndromu (rovněž znám jako DRESS) a Stevens-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Tyto reakce jsou klinickými diagnózami a jsou rozpoznávány podle klinických příznaků. Pokud se takové reakce objeví kdykoli během léčby, musí se alopurinol ihned vysadit. V případě hypersenzitivního syndromu a SJS/TEN nesmí být již alopurinol nikdy pacientovi znovu nasazen. Při rozvoji hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů.

### Alela HLA-B\*5801

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B\*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B\*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace národnosti Chan je výskyt až 20 %, u thajské populace 8–15 %, u korejské populace kolem 12 % a japonské a evropské populace 1-2 %.

Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B\*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů.

Pokud je však známo, že pacient je nositelem alely HLA-B\*5801 (zvláště u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu), nemá se léčba alopurinolem zahajovat, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti a pokud očekávaný přínos léčby nepřevýší její rizika. Je třeba zvláště bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

SJS/TEN se může přesto vyskytnout u pacientů, u nichž byla zjištěna negativita HLA-B\*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.

### Chronická porucha funkce ledvin

Chronická porucha funkce ledvin a současné užívání diuretik, zejména thiazidů, bylo spojeno se zvýšeným rizikem syndromu SJS/TEN indukovaného alopurinolem a dalšími závažnými hypersenzitivními reakcemi.

### Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je nutno použít snížené dávky (viz bod 4.2). Pacienti s hypertenzí nebo srdeční nedostatečností, léčení například diuretiky nebo ACE inhibitory, mohou mít současně sníženou renální funkci, proto se u této skupiny alopurinol musí používat opatrně.

Asymptomatická hyperurikémie sama o sobě není obecně považována za indikaci použití alopurinolu. Dostatečný příjem tekutin a úprava diety se zaléčením základní příčiny může stav upravit.

### Akutní záchvaty dny

Léčba alopurinolem se nesmí zahajovat, dokud akutní dnavý záchvat zcela neodezní, protože by to mohlo vyvolat další záchvaty.

V počátečních fázích léčby přípravkem Alopurinol Sandoz, stejně jako u urikosurik, mohou být vyvolány záchvaty dnavé artritidy. Proto je vhodné po dobu nejméně jednoho měsíce podávat profylaxi ve formě vhodného protizánětlivého léčiva nebo kolchicinu. Podrobnosti o vhodném dávkování a opatření a upozornění je nutno vyhledat v literatuře.

Pokud u pacientů léčených alopurinolem k akutnímu záchvatu dojde, je třeba pokračovat v léčbě stejnými dávkami a zároveň léčit akutní záchvat vhodným protizánětlivým přípravkem.

### Xantinová depozita

Při stavech, kdy je míra tvorby urátů výrazně zvýšena (např. maligní choroba a její léčba, Lesch-Nyhanův syndrom), může ve vzácných případech absolutní koncentrace xanthinu v moči vzrůst natolik, že umožní tvorbu depozit v močovém traktu. Toto riziko lze minimalizovat odpovídající hydratací, aby se dosáhlo optimálního naředění moči.

### Vliv na ledvinové kameny tvořené kyselinou močovou

Odpovídající léčba přípravkem Alopurinol Sandoz povede k rozpouštění velkých kamenů ledvinné pánvičky tvořených kyselinou močovou s velmi malou možností zaklínění v ureteru.

Při léčbě renální dny a kamenů tvořených kyselinou močovou musí být objem produkované moči minimálně 2 litry denně a pH moči se musí udržovat v rozmezí 6,4–6,8.

### Poruchy štítné žlázy

U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5,8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH (> 5,5 µIU/ml). Při podávání alopurinolu pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

Je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, protože byly hlášeny fatální případy (viz bod 4.5).

### Přípravek Alopurinol Sandoz obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Cytostatika

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází ke krevním dyskráziím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.

Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

### Hydroxid hlinitý

Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval nejméně 3 hodiny.

### 6-merkaptopurin a azathioprin

Azathioprin je metabolizován na 6-merkaptopurin, který je inaktivován působením xanthinoxidázy. Při současném podávání 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu s alopurinolem, inhibítozem xanthinoxidázy, inhibice xanthinoxidázy prodlouží jejich aktivitu. Sérové koncentrace 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu mohou dosáhnout toxických hodnot s následnou život ohrožující pancytopenií a myelosupresí, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s alopurinolem. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem. Pokud se zjistí, že je souběžné podávání s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem klinicky nezbytné, má se dávka 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu (25 %) obvyklé dávky a je třeba zajistit časté monitorování krevního obrazu (viz bod 4.4).

Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili jakékoli známky nebo příznaky suprese kostní dřeně (nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení, bolest v krku, horečka).

### Vidarabin (adeninarabinosid)

Důkazy naznačují, že plasmatický poločas vidarabinu je za přítomnosti alopurinolu prodloužen. Pokud se tyto přípravky podávají současně, je nezbytná zvláštní bdělost, aby se zjistily zesílené toxické účinky.

#### Salicyláty a urikosurika

Oxipurinol, hlavní metabolit alopurinolu, který je sám terapeuticky účinný, se vylučuje ledvinami podobným způsobem, jako uráty. Proto mohou léčivé přípravky s urikosurickou aktivitou, jako je probenecid nebo vysoké dávky salicylátu, zrychlit vylučování oxipurinolu. To může oslabit terapeutickou účinnost alopurinolu, nicméně význam tohoto jevu se musí vyhodnotit případ od případu.

#### Chlorpropamid

Pokud se alopurinol podává současně s chlorpropamidem při poruše renálních funkcí, může být zvýšeno riziko prodloužené hypoglykemické účinnosti, protože alopurinol a chlorpropamid mohou v renálním tubulu soutěžit o exkreci.

#### Kumarinová antikoagulancia

Existují vzácná hlášení zesíleného účinku warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií, pokud se podávají současně s alopurinolem, proto se musí všichni pacienti léčení antikoagulancií pečlivě sledovat.

#### Fenytoin

Alopurinol může inhibovat oxidaci fenytoinu v játrech, nicméně klinický význam nebyl prokázán.

#### Theofylin

Byla hlášena inhibice metabolismu theofylinu. Mechanismus interakce lze vysvětlit tím, že biotransformace theofylinu se u člověka účastní xanthinoxidáza. U pacientů, kteří zahajují léčbu alopurinolem nebo zvyšují jeho dávku, je nutno hladiny theofylinu sledovat.

#### Ampicilin/amoxicilin

U pacientů léčených ampicilinem nebo amoxicilinem současně s alopurinolem byla ve srovnání s pacienty, kteří žádné z obou léčivých přípravků nedostávali, hlášena zvýšená četnost kožní vyrážky. Příčina této hlášené souvislosti nebyla zjištěna. Nicméně se doporučuje, aby se u pacientů léčených alopurinolem tam, kde je to možné, použila alternativa k ampicilinu nebo amoxicilinu.

#### Cyklosporin

Hlášení naznačují, že plasmatické koncentrace cyklosporinu mohou být během současné léčby alopurinolem zvýšeny. Při současném podávání těchto léčivých přípravků je nutno zvážit možnost zvýšené toxicity cyklosporinu.

#### Didanosin

U zdravých dobrovolníků a pacientů s HIV léčených didanosinem byly při současné léčbě alopurinolem (300 mg denně) plasmatické hodnoty didanosinu  $C_{max}$  a AUC přibližně dvojnásobné, aniž by byl ovlivněn terminální biologický poločas. Současné podávání těchto dvou léčiv se obecně nedoporučuje. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, může být potřeba snížit dávku didanosinu, přičemž pacienty je nutno pečlivě sledovat.

#### Diuretika

Byly hlášeny interakce mezi alopurinolem a furosemidem, které způsobují zvýšené hladiny urátu v séru a oxipurinolu v plasmě. Zvýšené riziko hypersenzitivity bylo hlášeno při současném podávání alopurinolu s diuretiky, zejména s thiazidy a zejména při snížené funkci ledvin. Pacienti musí být pečlivě sledováni a dávku alopurinolu bude možná potřeba upravit na základě výsledků testu renální funkce a klinického vývoje pacienta (viz bod 4.2).

### ACE inhibitory

Zvýšené riziko hypersenzitivity bylo hlášeno při současném podávání alopurinolu s ACE inhibitory, zejména při snížené funkci ledvin. Současné podávání s ACE inhibitory může vést ke zvýšenému riziku leukopenie, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

### Kaptopril

Při současném podávání alopurinolu a kaptoprilu může být zvýšeno riziko kožních reakcí, zvláště v případech chronického selhání ledvin.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O bezpečnosti alopurinolu u těhotných žen není dostatek důkazů. Reprodukční studie na zvířatech ukázaly protichůdné výsledky (viz bod 5.3).

Používejte v těhotenství, pouze pokud není bezpečnější alternativa a pokud choroba sama přináší riziko pro matku nebo nenarozené dítě.

### Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.

V mléce žen, užívajících alopurinol v dávce 300 mg/den, byly prokázány koncentrace 1,4 mg/litr alopurinolu a 53,7 mg/litr oxipurinolu. Nicméně ohledně účinků alopurinolu nebo jeho metabolitů na kojence nejsou žádné údaje.

Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/upustit od léčby alopurinolem, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Jelikož u pacientů léčených alopurinolem byly hlášeny nežádoucí účinky jako je vertigo, ospalost a ataxie, musí pacienti předtím, než budou řídit, obsluhovat stroje nebo provádět nebezpečné činnosti, být opatrní, dokud si nebudou dostatečně jisti, že alopurinol jejich výkon nepříznivě neovlivňuje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

K tomuto přípravku není k dispozici žádná moderní klinická dokumentace, kterou by bylo možno využít při stanovování četnosti nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky se mohou v incidenci lišit v závislosti na podávané dávce a na podávání přípravku v kombinaci s jinými léčivy.

Kategorie četnosti, které jsou níže přiřazeny k nežádoucím účinkům, jsou odhady: u většiny nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje pro výpočet incidence k dispozici. Nežádoucí účinky zjištěné při poregistračním sledování se považovaly za vzácné nebo velmi vzácné. Pro klasifikaci četnosti bylo použito následující pravidlo:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Incidence nežádoucích účinků je vyšší za přítomnosti poruchy funkce ledvin a/nebo jater.

### **Tabulka 1**

<b>Nežádoucí účinky</b>		
<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Furunkl
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Agranulocytóza <sup>1</sup> Granulocytóza Aplastická anemie <sup>1</sup> Trombocytopenie <sup>1</sup> Leukopenie Leukocytóza Eozinofilie Aplazie červené krevní řady
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Angioimunoblastická lymfadenopatie <sup>3</sup> Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Diabetes mellitus Hyperlipidémie
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Deprese
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Kóma Paralýza Ataxie Periferní neuropatie Parestézie Insomnie Somnolence Bolest hlavy Dysgeuzie
	Není známo	Aseptická meningitida
Poruchy oka	Velmi vzácné	Katarakta Zhoršené vidění Makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Vertigo
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Angina pectoris Bradykardie
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení <sup>4</sup> Nauzea <sup>4</sup> Průjem
	Velmi vzácné	Hematemeze Steatorea Stomatitida Změna vyprazdňovacích stereotypů
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální testy jaterních funkcí <sup>5</sup>
	Vzácné	Hepatitida (včetně nekrózy jater a granulomatózní hepatitidy) <sup>5</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka

	Vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza <sup>6</sup>
	Velmi vzácné	Angioedém <sup>7</sup> Poléková vyrážka Alopecie Změny zbarvení ochlupení
	Není známo	Lichenoidní léková reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	Bolest svalů
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Urolithiáza
	Velmi vzácné	Hematurie Azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Mužská neplodnost Erektivní dysfunkce Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Edém Celkový pocit nemoci Astenie Pyrexie <sup>8</sup>
Vyšetření	Časté	zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Velmi vzácně byla hlášena trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, zvláště u jednotlivců s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, což potvrzuje potřebu zvláštní péče o tuto skupinu pacientů.

<sup>2</sup> V různých obměnách se může objevit opožděná multiorgánová hypersenzitivní reakce (známá jako hypersenzitivní syndrom nebo DRESS) s horečkou, vyrážkami, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eosinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními testy jaterních funkcí a syndromem mizejícího žlučového (destrukce a vymizení intrahepatických žlučovodů). Mohou být postiženy i další orgány (např. játra, plíce, ledviny, slinivka břišní, myokard a tlusté střevo). Tyto reakce se mohou objevit kdykoliv během léčby. V takovém případě se musí alopurinol vysadit IHNED a NATRVALO.

U pacientů s hypersenzitivním syndromem a SJS/TEN nemá dojít k opětovnému podání. Kortikosteroidy mohou být prospěšné při překonávání hypersenzitivních kožních reakcí. Pokud se objeví generalizované hypersenzitivní reakce, je obvykle přítomna porucha ledvin a/nebo jater, zejména pokud se jednalo o fatální případy.

<sup>3</sup> Po biopsii generalizované lymfadenopatie byla velmi vzácně popsána angioimunoblastická lymfadenopatie. Zdá se, že je po vysazení alopurinolu reverzibilní.

<sup>4</sup> V časných klinických studiích byla hlášena nauzea a zvracení. Další hlášení naznačila, že tato reakce není významným problémem a lze se jí vyhnout užíváním alopurinolu po jídle.

<sup>5</sup> Dysfunkce jater byla hlášena bez zřejmých důkazů generalizovanější hypersenzitivity.

<sup>6</sup> Kožní reakce jsou nejčastějšími reakcemi a mohou se objevit kdykoli během léčby. Mohou být svědivé, makulopapulární, někdy šupinatější, někdy purpurické a vzácně exfoliativní, jako je Stevens-

Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). Pokud se takové reakce objeví, musí se alopurinol IHNEK vysadit. Nejvyšší riziko výskytu SJS a TEN nebo jiných závažných hypersenzitivních reakcí je během prvních týdnů léčby. Nejlepší výsledky při zvládnání takových reakcí pocházejí z včasné diagnostiky a okamžitého přerušování podávání jakéhokoli podezřelého léčivého přípravku. Po uzdravení z mírných reakcí lze alopurinol znovu nasadit v nízké dávce (např. 50 mg/den) a dávku postupně zvyšovat. Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B\*5801 souvisí s rizikem rozvoje hypersenzitivního syndromu souvisejícího s alopurinolem a SJS/TEN. Využití genotypizace jako screeningového nástroje k rozhodování o léčbě alopurinolem není zavedeným postupem. Pokud se kožní reakce vyskytne znovu, má být alopurinol TRVALE vysazen, protože se může objevit závažnější hypersenzitivní reakce (viz *Poruchy imunitního systému*). Pokud nelze vyloučit SJS/TEN nebo jiné závažné hypersenzitivní reakce, alopurinol znovu NENASAZUJTE, vzhledem k potenciálu závažných nebo dokonce fatálních reakcí. Klinická diagnóza SJS/TEN nebo jiných závažných hypersenzitivních reakcí zůstává základem pro rozhodování.

<sup>7</sup> Bylo hlášeno, že angioedém se vyskytuje se známkami a příznaky generalizovanější hypersenzitivní reakce nebo bez nich.

<sup>8</sup> Bylo hlášeno, že horečka se vyskytuje se známkami a příznaky obecnější hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo bez nich (viz *Poruchy imunitního systému*).

<sup>9</sup> Výskyt zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH): příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky a známky

Bylo hlášeno požití až 22,5 g alopurinolu bez nežádoucích účinků. U pacienta, který požil 20 g alopurinolu byly hlášeny příznaky a známky zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a točení hlavy. Po obecných podpůrných opatřeních došlo k uzdravení.

### Léčba

Masivní absorpce přípravku Alopurinol Sandoz může vést k výrazné inhibici aktivity xanthinoxidázy, která by neměla mít žádné nežádoucí účinky, ledaže by došlo k ovlivnění současné medikace, zvláště 6-merkaptopurinem a/nebo azathioprinem.

Odpovídající hydratace k udržení optimální diurézy usnadňuje vylučování alopurinolu a jeho metabolitů. V případě nezbytnosti lze využít hemodialýzu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k léčbě dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové

ATC kód: M04AA01

Alopurinol je inhibitorem xanthinoxidázy. Alopurinol a jeho hlavní metabolit oxipurinol snižují hladinu kyseliny močové v plasmě a moči inhibicí xanthinoxidázy, což je enzym katalyzující oxidaci hypoxanthinu na xanthin a xanthinu na kyselinu močovou. Vedle inhibice katabolismu purinů je u některých, nikoli však všech, hyperurikemických pacientů snížena biosyntéza purinů *de novo*, a to zpětnovazebnou inhibicí hypoxanthinguaninfosforibosyltransferázy. Další metabolity alopurinolu zahrnují alopurinol-ribosid a oxipurinol-7-ribosid.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Alopurinol je účinný po perorálním podání a rychle se absorbuje z horní části gastrointestinálního traktu. Studie zjistily alopurinol v krvi 30 až 60 minut po podání. Odhady biologické dostupnosti se pohybují od 67 % do 90 %. Maximální plasmatické hladiny alopurinolu se obecně objevují přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání alopurinolu, nicméně rychle klesají a po 6 hodinách jsou sotva detekovatelné. Maximální hladiny oxipurinolu se obecně objevují 3 až 5 hodin po perorálním podání alopurinolu a jsou mnohem setrvalejší.

### Distribuce

Alopurinol se zanedbatelně váže na plasmatické proteiny, a proto se má za to, že změny ve vazbě na proteiny jeho clearance významně neovlivňují. Zdánlivý distribuční objem alopurinolu je přibližně 1,6 litru/kg, což naznačuje relativně rozsáhlé vychytávání tkáněmi. Tkáňové koncentrace alopurinolu nebyly u lidí hlášeny, nicméně je pravděpodobné, že alopurinol a oxipurinol budou v nejvyšších koncentracích přítomny v játrech a střevní sliznici, kde je aktivita xanthinoxidázy vysoká.

### Biotransformace

Přibližně 20 % požitého alopurinolu se vyloučí stolicí. Eliminace alopurinolu probíhá hlavně metabolickou konverzí na oxipurinol prostřednictvím xanthinoxidázy a aldehydoxidázy, přičemž méně než 10 % nezměněného alopurinolu se vyloučí do moči. Alopurinol má plasmatický poločas okolo 1 až 2 hodin.

Oxipurinol je slabším inhibitorem xanthinoxidázy než alopurinol, ale plasmatický poločas oxipurinolu je mnohem delší. U člověka se odhady pohybují od 13 do 30 hodin. Proto se při podávání jedné dávky alopurinolu denně účinná inhibice xanthinoxidázy udržuje po dobu 24 hodin. Pacienti s normální funkcí ledvin budou oxipurinol postupně kumulovat, dokud se nedosáhnou ustálené koncentrace oxipurinolu v plasmě. Takoví pacienti, užívající 300 mg alopurinolu za den, budou obecně mít plasmatické koncentrace oxipurinolu 5-10 mg/litr.

### Eliminace

Oxipurinol se eliminuje do moči, ale má dlouhý eliminační poločas, protože podstupuje tubulární reabsorpci. Hlášené hodnoty eliminačního poločasu se pohybují od 13,6 do 29 hodin. Velké diskrepance mezi těmito hodnotami lze přičíst odlišnostem v uspořádání studie a/nebo clearance kreatininu u pacientů.

### *Farmakokinetika při poruše funkce ledvin*

Clearance alopurinolu a oxipurinolu je u pacientů se sníženou funkcí ledvin snížena, což při chronické léčbě vede k vyšším plasmatickým hladinám. Pacienti s poruchou funkce ledvin, kde jsou hodnoty clearance kreatininu mezi 10 a 20 ml/min, vykazovali po dlouhodobé léčbě 300 mg alopurinolu za den plasmatické koncentrace oxipurinolu přibližně 30 mg/litr. To jsou přibližně koncentrace, kterých by se

u pacientů s normální funkcí ledvin dosáhlo dávkami 600 mg/den. Proto je u pacientů s poruchou funkce ledvin potřebné snížení dávky alopurinolu.

#### *Farmakokinetika u starších pacientů*

Není pravděpodobné, že by kinetika léčivého přípravku byla narušena z jiných důvodů, než je zhoršení renálních funkcí (viz *Farmakokinetika při poruše funkce ledvin*).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Teratogenita

Jedna studie na myších, jimž se podávaly intraperitoneální dávky 50 nebo 100 mg/kg v 10. nebo 13. den březosti, vedla k fetálním abnormalitám, nicméně v podobné studii na potkanech s dávkami 120 mg/kg ve 12. den březosti nebyly žádné abnormality pozorovány. Extenzivní studie vysokých perorálních dávek alopurinolu na myších do 100 mg/kg/den, na potkanech do 200 mg/kg/den a králících do 150 mg/kg/den během 8. až 16. dne březosti k žádným teratogenním účinkům nevedly.

Studie *in vitro* využívající fetální myší slinné žlázy v kultuře s cílem detekovat embryotoxicitu naznačily, že se nedá očekávat, že by alopurinol způsoboval embryotoxicitu aniž by zároveň nevedl k toxicitě u matky.

V experimentech na zvířatech vedla dlouhodobá aplikace vysokých dávek alopurinolu ke tvorbě xanthinových sraženin (urolithiáza), což vedlo k morfologickým změnám v močových orgánech.

#### Karcinogeneze, mutageneze

Cytogenetické studie ukazují, že alopurinol nevyvolává chromozomální abnormality v lidských krevních buňkách *in vitro* při koncentracích až do 100 mikrogramů/ml a *in vivo* při dávkách až do 600 mg/den po průměrnou dobu 40 měsíců.

Alopurinol *in vitro* nevytváří nitrososloučeniny, ani neovlivňuje transformaci lymfocytů.

Důkazy z biochemických a dalších cytologických studií silně naznačují, že alopurinol nemá škodlivé účinky na DNA v žádné fázi buněčného cyklu a není mutagenní.

U myší a potkanů, kterým byl podáván alopurinol po dobu až 2 let, nebyly zjištěny žádné důkazy o karcinogenitě.

Další neklinické údaje, které by se považovaly za relevantní ke klinické bezpečnosti, kromě údajů uvedených v jiných částech tohoto SmPC, nejsou k dispozici.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Povidon  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Lahvička z HDPE:

Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Alopurinol Sandoz 100 mg*

Blistr: PVC/Al

Velikosti balení: 20, 30, 50, 60, 100 tablet  
30 x 1 tableta v jednodávkovém obalu

Lahvička: HDPE obal s PP dětským bezpečnostním uzávěrem nebo s PP uzávěrem bez dětské pojistky s indukčním krytem

Velikosti balení: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tablet.

*Alopurinol Sandoz 300 mg tablety*

Blistr: PVC/Al

Velikosti balení: 30, 60, 100 tablet  
30 x 1 tableta v jednodávkovém obalu

Lahvička: HDPE obal s PP dětským bezpečnostním uzávěrem

Velikosti balení: 100, 105, 125 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Alopurinol Sandoz 100 mg: 29/324/16-C

Alopurinol Sandoz 300 mg: 29/325/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 8. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2020

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 4. 2026