

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Allopurinol Medreg 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 148,39 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé, cca. 11 mm v průměru, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety s vyraženými „AL“ a „300“ oddělenými půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Allopurinol Medreg je indikován ke snížení tvorby urátu/kyseliny močové u stavů, kde již došlo k depozici urátu/kyseliny močové (např. dnava artritida, dnavé tofy, nefrolitiáza) nebo kde existuje předvídatelné riziko (např. léčba malignity potenciálně vedoucí k akutní urátové nefropatii).

Mezi hlavní klinické stavy, při kterých může docházet k depozici urátu/kyseliny močové, patří:

- Idiopatická dna;
- Litiáza způsobená kyselinou močovou;
- Akutní nefropatie způsobená kyselinou močovou;
- Neoplastické a myeloproliferativní onemocnění s vysokou mírou buněčného obratu, při kterých se vysoké hladiny urátu vyskytují buď spontánně, nebo po cytotoxické léčbě;
- Některé poruchy enzymů vedoucí k nadprodukci urátu, například porucha:
 - Hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy, vedoucí k Leschovu-Nyhanovu syndromu;
 - Glukóza-6-fosfatázy, vedoucí k poruchám metabolismu glykogenu;
 - Fosforibosylpyrofosfát syntetázy;
 - Fosforibosylpyrofosfát amidotransferázy;
 - Adenin fosforibosyltransferázy.

Allopurinol Medreg je indikován k léčbě ledvinových kamenů 2,8-dihydroxyadeninu (2,8-DHA) souvisejících s nedostatečnou aktivitou adenin fosforibosyltransferázy.

Allopurinol Medreg je indikován k léčbě rekurentních smíšených kalcium oxalátových ledvinových kamenů za přítomnosti souběžné hyperurikosurie, kde dostatečný příjem tekutin, dietní a podobná opatření selhala.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčba alopurinolem má být zahájena nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků; dávky se zvyšují pouze tehdy, pokud je následná hladina urátu v séru neuspokojivá. Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při snížené renální funkci (viz bod 4.2 *Porucha funkce ledvin*). Doporučuje se následující dávkovací schéma:

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

Dávky vyšší než 300 mg mají být podávány v jednotlivých dílčích dávkách nepřekračujících 300 mg v jedné dávce. Pokud je vyžadováno dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti, má být použita dávka 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Pediatrická populace

Děti a dospívající mladší 15 let: 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 400 mg denně. Použití u dětí a dospívajících je indikováno zřídka, vyjma maligních stavů (zejména leukemie) a některých enzymatických poruch, jako je např. Leschův-Nyhanův syndrom.

Starší osoby

Vzhledem k absenci specifických údajů má být použita nejnižší dávka, která vede k uspokojivému snížení hladiny urátu. Zvláštní pozornost je zapotřebí věnovat doporučením v „bodě 4.2 *Porucha funkce ledvin*“ a bodě 4.4.

Porucha funkce ledvin

Jelikož jsou alopurinol a jeho metabolity vylučovány ledvinami, může porucha funkce ledvin vést k retenci léčiva a/nebo jeho metabolitů s následným prodloužením plazmatických poločasů. Při těžké renální insuficienci může být vhodné užívat méně než 100 mg denně nebo užívat jednotlivé dávky 100 mg v intervalech delších než jeden den.

Pokud jsou k dispozici zařízení pro sledování plazmatických koncentrací oxypurinolu, má být dávka upravena tak, aby se plazmatická hladina oxypurinolu udržovala pod 100 $\mu\text{mol/litr}$ (15,2 mg/litr).

Alopurinol a jeho metabolity lze odstranit renální dialýzou. Je-li nutná dialýza dvakrát až třikrát týdně, je třeba zvážit alternativní dávkovací schéma 300-400 mg přípravku Allopurinol Medreg bezprostředně po každé dialýze, bez podání dávky v období mezi dialýzami.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mají být podávány snížené dávky. V počátečních fázích léčby se doporučuje provádět pravidelné jaterní testy.

Léčba stavů s vysokým obratem urátu, např. neoplázií, Leschova-Nyhanova syndromu

Před zahájením cytotoxické léčby se doporučuje upravit stávající hyperurikemii a/nebo hyperurikosurii pomocí přípravku Allopurinol Medreg. Je důležité zajistit dostatečnou hydrataci pro udržení optimální diurézy a pokusit se o alkalizaci moči za účelem zvýšení rozpustnosti močových urátů/kyseliny močové. Dávkování přípravku Allopurinol Medreg má být na spodní hranici doporučeného dávkovacího schématu.

Pokud urátová nefropatie nebo jiné patologické stavy kompromitovaly renální funkci, mají být dodržována doporučení v bodě 4.2 *Porucha funkce ledvin*.

Tyto kroky mohou snížit riziko depozice xantinu a/nebo oxypurinolu komplikujících klinický stav. Viz také body 4.5 a 4.8.

Doporučení k úpravě dávkování

Dávkování má být upraveno dle sledovaných sérových koncentrací urátu a hladin urátu/kyseliny močové v moči ve vhodných intervalech.

Způsob podání

Allopurinol Medreg se užívá perorálně jednou denně po jídle. Je dobře snášen zejména po jídle. Pokud denní dávka překročí 300 mg a projeví se gastrointestinální intolerance, může být vhodné zvolit režim jednotlivých dílčích dávek.

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, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Hypersenzitivní reakce na alopurinol se mohou projevovat mnoha různými způsoby včetně makulopapulárního exantému, hypersenzitivního syndromu (též známého jako DRESS) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Tyto reakce jsou klinické diagnózy a jsou určovány podle jejich klinických projevů. Pokud se takovéto reakce objeví kdykoliv během léčby, je třeba alopurinol **okamžitě** vysadit. V případě syndromu přecitlivělosti a SJS /TEN nemá být již alopurinol pacientovi znovu nasazen. Při léčbě hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů (viz bod 4.8 *Nežádoucí účinky - Poruchy imunitního systému a Poruchy kůže a podkoží*).

*Alela HLA-B*5801*

Bylo prokázáno, že alela HLA-B*5801 je spojena s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Četnost výskytu alely HLA-B*5801 se velmi liší mezi různými etnickými populacemi: u čínské populace národnosti Han je výskyt až 20 %, u thajské populace 8-15 %, u korejské populace kolem 12 % a u japonské nebo evropské populace 1-2 %. Před zahájením léčby alopurinolem má být zvaženo screening na přítomnost alely HLA-B*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvyšovat riziko u těchto pacientů. Pokud není HLA-B*5801 genotypizace u pacientů čínské národnosti Han, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace u jiných populací pacientů není zavedeno. Pokud je známo, že pacient je nositelem alely HLA-B*5801 (obzvláště u pacientů čínské národnosti Han, thajského nebo korejského původu), nemá být léčba alopurinolem zahájena, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti, a pokud očekávaný přínos léčby nepřevyšuje její rizika. Je zapotřebí pečlivě sledovat pacienta na možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat ho o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

U pacientů, kteří alelu HLA-B*5801 nemají, se SJS/TEN přesto může vyskytnout, a to bez ohledu na jejich etnický původ.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin mají být podávány snížené dávky. Pacienti léčení pro hypertenzi nebo srdeční nedostatečnost, například pacienti léčení diuretiky nebo inhibitory ACE, mohou mít souběžně i poruchu funkce ledvin a alopurinol má být u této populace používán s opatrností.

Chronická renální insuficience a souběžné užívání diuretik, zejména thiazidového typu, bylo spojeno se zvýšeným rizikem alopurinolem indukovaného rozvoje SJS/TEN a jiných závažných hypersenzitivních reakcí.

Asymptomatická hyperurikemie

Asymptomatická hyperurikemie *per se* není obecně považována za indikaci k použití přípravku Allopurinol Medreg. Dostatečný příjem tekutin a úprava diety se zaléčením základní příčiny může stav upravit.

Akutní záchvat dny

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

V počátečních fázích léčby přípravkem Allopurinol Medreg může dojít k vyvolání záchvatu dnave artritidy, stejně jako při léčbě urikosuriky. Z tohoto důvodu je vhodné podávat profylaxi ve formě vhodného antiflogistika nebo kolchicinu po dobu alespoň jednoho měsíce. Podrobnosti o vhodném dávkování a preventivních opatřeních a upozorněních je třeba vyhledat v literatuře.

Pokud u pacientů léčených alopurinolem dojde k akutnímu záchvatu dny, má se pokračovat v léčbě stejnými dávkami a zároveň léčit akutní záchvat vhodným antiflogistikem.

Xanthinová depozita

U stavů, kdy je míra tvorby urátů významně zvýšena (např. maligní onemocnění a jeho léčba, Leschův-Nyhanův syndrom), může ve vzácných případech absolutní koncentrace xanthinu v moči vzrůst natolik, že umožní tvorbu depozit v močovém traktu. Toto riziko lze minimalizovat dostatečnou hydratací, aby se dosáhlo optimálního naředění moči.

Vliv na ledvinové kameny tvořené kyselinou močovou

Odpovídající léčba přípravkem Allopurinol Medreg povede k rozpuštění velkých kamenů ledvinné pánvičky tvořených kyselinou močovou, s velmi malou možností impakce v močovodu.

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 přípravku Allopurinol Medreg pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je zapotřebí opatrnost.

6-merkaptopurin a azathioprin

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

Informace o pomocných látkách

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

6-merkaptopurin a azathioprin

Azathioprin je metabolizován na 6-merkaptopurin, který je inaktivován působením xanthinoxidázy. Pokud je 6-merkaptopurin nebo azathioprin podáván souběžně s přípravkem Allopurinol Medreg, inhibítoem 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 souběžně podáván 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 dřene (nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení, bolest v krku, horečka).

Vidarabin (arabinosyldenin)

Důkazy nasvědčují tomu, že plasmatický poločas vidarabinu je za přítomnosti alopurinolu prodloužen. Pokud se tyto dva přípravky podávají souběžně, je nezbytný zvýšený dohled, aby se rozpoznaly zesílené toxické účinky.

Salicyláty a urikosurika

Oxypurinol, hlavní metabolit alopurinolu, který je sám o sobě terapeuticky účinný, je vylučován ledvinami podobným způsobem jako uráty. Z toho důvodu mohou léčiva s urikosurickou aktivitou, jako je probenecid nebo vysoké dávky salicylátu, zrychlit vylučování oxypurinolu. To může snížit terapeutickou účinnost přípravku Allopurinol Medreg, nicméně význam tohoto jevu musí být posouzen případ od případu.

Chlorpropamid

Pokud se Allopurinol Medreg podává souběžně s chlorpropamidem při poruše funkce ledvin, může existovat zvýšené riziko prodlouženého hypoglykemického účinku, protože alopurinol a chlorpropamid mohou kompetovat o vylučování v renálním tubulu.

Kumarinová antikoagulancia

Existují vzácná hlášení o zvýšeném účinku warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií při souběžném podávání s alopurinolem, z toho důvodu musí být všichni pacienti léčení antikoagulancií pod pečlivým dohledem.

Fenytoin

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

Theofylin

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

Ampicilin/amoxicilin

Zvýšená četnost kožních vyrážek byla hlášena u pacientů, kterým byl podáván ampicilin nebo amoxicilin souběžně s alopurinolem, v porovnání s pacienty, kterým tato kombinace léčivých přípravků nebyla podávána. Příčina této hlášené souvislosti nebyla zjištěna. Pokud je to možné, doporučuje se, aby u pacientů užívajících alopurinol byla použita alternativa k ampicilinu nebo amoxicilinu.

Cytostatika

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenidy) dochází ke krevním dyskráziím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně. Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

Cyklosporin

Hlášení naznačují, že plazmatická hladina cyklosporinu se může zvyšovat při souběžné léčbě alopurinolem. Při souběžném podávání těchto léčivých přípravků má být zvažena možnost zvýšené toxicity cyklosporinu.

Didanosin

U zdravých dobrovolníků a pacientů s HIV, kterým byl podáván didanosin, se hodnoty C_{max} a AUC didanosinu v plazmě přibližně zdvojnásobily při souběžné léčbě alopurinolem (300 mg denně) bez ovlivnění terminálního poločasu. Proto pokud je souběžně užíván didanosin s alopurinolem, může být nutné snížení dávky didanosinu.

Diuretika

Byla hlášena interakce mezi alopurinolem a furosemidem, která má za následek zvýšení koncentrace urátu v séru a plazmatické koncentrace oxypurinolu.

Zvýšené riziko hypersenzitivity bylo hlášeno při podávání alopurinolu s diuretiky, zejména thiazidovými, obzvláště při poruše funkce ledvin.

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE)

Zvýšené riziko hypersenzitivity bylo hlášeno při podávání alopurinolu s inhibitory ACE, zejména při poruše funkce ledvin.

Hydroxid hlinitý

Pokud je souběžně s alopurinolem užíván hydroxid hlinitý, může být účinek alopurinolu oslaben. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval alespoň 3 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné důkazy o bezpečnosti užívání alopurinolu v těhotenství u lidí, ačkoliv byl široce používán po mnoho let bez zjevných nepříznivých následků (viz bod 5.3).

V těhotenství se má alopurinol užívat pouze tehdy, pokud zde není bezpečnější alternativa, nebo pokud choroba sama přináší riziko pro matku nebo nenarozené dítě.

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxypurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. V mateřském mléce ženy užívající alopurinol v dávce 300 mg /den byly prokázány koncentrace 1,4 mg/l alopurinolu a 53,7 mg/l oxypurinolu. Neexistují však žádné údaje týkající se účinků alopurinolu nebo jeho metabolitů na kojené dítě. Užívání alopurinolu v období kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož u pacientů užívajících alopurinol byly hlášeny nežádoucí reakce, jako je somnolence, vertigo a ataxie, pacienti mají být opatrní před tím, než budou řídit vozidlo, obsluhovat stroje nebo se účastnit nebezpečných činností, dokud si nejsou dostatečně jisti, že alopurinol nepříznivě neovlivňuje jejich výkon.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tento přípravek neexistuje žádná moderní klinická dokumentace, která by mohla sloužit jako podpora pro stanovení frekvence nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podávané dávce a také při podávání v kombinaci s jinými léčivými látkami.

Kategorie četnosti, které jsou níže přiřazeny k nežádoucím účinkům, jsou odhadnuty: pro většinu nežádoucích účinků nejsou k dispozici vhodné údaje pro výpočet incidence. Nežádoucí účinky zjištěné během sledování po uvedení přípravku na trh byly považovány za vzácné nebo velmi vzácné. Pro klasifikaci četnosti byla použita následující konvence:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Není známo	četnost z dostupných údajů nelze určit

Nežádoucí účinky v souvislosti s alopurinolem jsou u celkové léčené populace vzácné a většinou méně závažné. Incidence je vyšší za přítomnosti poruchy funkce ledvin a/nebo jater.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků		
Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Furunkl
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Agranulocytóza ¹ Aplastická anaemie ¹ Trombocytopenie ¹
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita ²
	Velmi vzácné	Angioimunoblastický T-lymfom ³ Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Diabetes mellitus Hyperlipidemie
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Deprese
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Kóma Paralýza Ataxie Periferní neuropatie Parestezie Somnolence Bolest hlavy Dysgeuzie
	Není známo	Aseptická meningitida
Poruchy oka	Velmi vzácné	Katarakta Porucha 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 ⁴ Nauzea ⁴ Průjem
	Velmi vzácné	Hemateméza Steatorea Stomatitida Změna vyprazdňovacích návyků
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální testy jaterních funkcí ⁵
	Vzácné	Hepatitida (včetně nekrózy jater a granulomatózní hepatitidy) ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza ⁶
	Velmi vzácné	Angioedém ⁷ Poléková vyrážka Alopecie Změny zbarvení vlasů
	Není známo	Lichenoidní léková reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Hematurie Azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Mušská neplodnost Erektivní dysfunkce Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Edém Malátnost Astenie Pyrexie ⁸

Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina tyreotropního hormonu v krvi ⁹
-----------	-------	-----------------------------------------------------------

1. Velmi vzácně byla hlášena trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, obzvláště u jedinců s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, což potvrzuje potřebu zvláštní péče o tuto skupinu pacientů.
2. V různých kombinacích se může objevit opožděná multiorgánová porucha hypersenzitivity (známá jako syndrom hypersenzitivity nebo syndrom DRESS) s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eosinofilií, hepatosplenomegalii, abnormálními jaterními testy a syndromem mizejících žlučovýchodů (destrukce a mizení intrahepatálních žlučovýchodů). Jiné orgány mohou být též zasaženy (např. játra, plíce, ledviny, pankreas, myokard a tlusté střevo). V případě výskytu těchto reakcí, což může být kdykoliv během léčby, má být alopurinol OKAMŽITĚ a TRVALE vysazen.

Pacientům se syndromem hypersenzitivity a SJS/TEN nemá být alopurinol již znovu nasazen. Při rozvoji hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů. U generalizovaných hypersenzitivních reakcí bylo obvykle přítomno postižení ledvin a/nebo jater, zejména u fatálních případů.

3. Po biopsii u generalizované lymfadenopatie byl velmi vzácně popsán angioimunoblastický T-lymfom. Zdá se, že je po vysazení alopurinolu reverzibilní.
4. 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.
5. Dysfunkce jater byla hlášena bez zřejmých důkazů generalizované hypersenzitivity.
6. Kožní reakce jsou nejčastějšími reakcemi a mohou se objevit kdykoliv během léčby. Mohou se projevit jako svědivá, makulopapulární, někdy šupinatější nebo purpuře podobná vyrážka a vzácně jako exfoliativní kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). V případě výskytu takových reakcí má být alopurinol OKAMŽITĚ vysazen. Nejvyšší riziko výskytu SJS a TEN nebo dalších závažných hypersenzitivních reakcí je během prvních týdnů léčby. Nejlepších výsledků při zvládnutí takových reakcí se dosahuje při včasné diagnóze a okamžitým vysazením všech podezřelých léčiv. Po zotavení se z mírných reakcí může být alopurinol znovu nasazen, pokud je to zapotřebí, a to v nízké dávce (např. 50 mg/den), kterou lze postupně zvyšovat. Bylo prokázáno, že alela HLA-B*5801 je spojena s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Použití genotypizace jako screeningové metody pro rozhodování o léčbě alopurinolem nebylo stanoveno. Pokud se opět objeví vyrážka, musí být alopurinol vysazen TRVALE, protože by mohlo dojít k rozvoji závažnějších hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8 *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 jiné závažné hypersenzitivních reakce jsou základem pro další rozhodování.
7. Bylo hlášeno, že angioedém se vyskytuje s příznaky generalizované hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo i bez nich.
8. Bylo hlášeno, že horečka se vyskytuje s příznaky generalizované hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo i bez nich (viz bod 4.8 *Poruchy imunitního systému*).
9. Výskyt zvýšené hladiny tyreotropního hormonu (TSH) v relevantních studiích neprokázal žádný vliv na hladiny volného T4 nebo 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky:

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

Léčba:

Masivní absorpce alopurinolu může vést ke značné inhibici aktivity xanthinoxidázy, která by neměla mít žádné nežádoucí účinky, pouze účinky na souběžně užívanou medikaci, zvláště 6-merkaptopurin a/nebo azathioprin. Dostatečná hydratace k udržení optimální diurézy usnadňuje vylučování alopurinolu a jeho metabolitů. Pokud je to nutné, lze použít hemodialýzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii dny, léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové, ATC kód: M04AA01

Mechanismus účinku

Alopurinol je inhibitor xanthinoxidázy. Alopurinol a jeho hlavní metabolit oxypurinol snižují hladinu kyseliny močové v plazmě a moči inhibicí xanthinoxidázy, enzymu katalyzujícího oxidaci hypoxantinu na xanthin a xanthinu na kyselinu močovou.

Farmakodynamické účinky

Kromě inhibice katabolismu purinů je u některých, ale ne u všech pacientů s hyperurikémií, *de novo* biosyntéza purinů potlačena zpětnovazebnou inhibicí hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy. Mezi další metabolity alopurinolu patří allopurinol-ribosid a oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Alopurinol je účinný po perorálním podání a rychle se vstřebává z horní části gastrointestinálního traktu. Studie prokázaly alopurinol v krvi 30-60 minut po podání. Odhady biologické dostupnosti se pohybují od 67 % do 90 %.

Maximální plazmatické hladiny alopurinolu se obecně vyskytují přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání alopurinolu, ale rychle klesají a po 6 hodinách jsou téměř nedetekovatelné. Maximální plazmatické hladiny oxypurinolu se obvykle objevují po 3-5 hodinách po perorálním podání alopurinolu a jsou mnohem setrvalejší.

Distribuce

Alopurinol je zanedbatelně vázán na plazmatické proteiny, a proto se nepředpokládá, že by variace ve vazbě na proteiny významně měnily clearance. Zdánlivý distribuční objem alopurinolu je přibližně 1,6 litru/kg, což svědčí o poměrně rozsáhlém vychytávání tkáněmi. Tkáňové koncentrace alopurinolu nebyly u lidí hlášeny, ale je pravděpodobné, že alopurinol a oxypurinol budou přítomny v nejvyšších koncentracích v játrech a střevní sliznici, kde je vysoká aktivita xanthinoxidázy.

Biotransformace

Hlavním metabolitem alopurinolu je oxypurinol. Mezi další metabolity alopurinolu patří alopurinol ribosid a oxypurinol-7-ribosid.

Eliminace

Přibližně 20 % požitého alopurinolu se vylučuje stolicí. Eliminace alopurinolu probíhá především metabolickou konverzí na oxypurinol působením xanthinoxidázy a aldehydoxidázy, přičemž méně než 10 % nezměněného léčiva se vylučuje močí. Alopurinol má plazmatický poločas asi 0,5 až 1,5 hodiny.

Oxypurinol je slabší inhibitor xanthinoxidázy než alopurinol, ale plazmatický poločas oxypurinolu je mnohem delší. Odhady se u člověka pohybují od 13 do 30 hodin. Účinná inhibice xanthinoxidázy je proto udržována po dobu 24 hodin jednorázovou denní dávkou alopurinolu. U pacientů s normální funkcí ledvin se oxypurinol postupně kumuluje, dokud není dosaženo ustálené koncentrace oxypurinolu v plazmě.

Pacienti, kteří užívají 300 mg alopurinolu denně, mají obecně plazmatické koncentrace oxypurinolu 5-10 mg/litr.

Oxypurinol se vylučuje v nezměněné podobě močí, ale má dlouhý eliminační poločas, protože podléhá tubulární reabsorpci. Hlášené hodnoty poločasu eliminace se pohybují od 13,6 hodin do 29 hodin. Velké rozdíly v těchto hodnotách mohou být způsobeny odchylkami v designu studie a/nebo clearance kreatininu u pacientů.

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance alopurinolu a oxypurinolu je výrazně snížena u pacientů se poruchou funkce ledvin, což při chronické léčbě vede k vyšším plazmatickým hladinám. Pacienti s hodnotami clearance mezi 10 a 20 ml/min, vykazovali plazmatické koncentrace oxypurinolu přibližně 30 mg/litr po dlouhodobé léčbě 300 mg alopurinolu denně. To je přibližně koncentrace, které by bylo dosaženo dávkami 600 mg/den u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin je proto nutné snížit dávku alopurinolu.

Farmakokinetika u starších pacientů

Není pravděpodobné, že by kinetika léčiva byla změněna jinak než v důsledku zhoršení funkce ledvin (viz bod 5.2 *Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Cytogenetické studie ukázaly, že alopurinol neindukuje chromozomové aberace v lidských krevních buňkách *in vitro* v koncentracích do 100 µg/ml a *in vivo* v dávkách do 600 mg/den podávaných po průměrnou dobu 40 měsíců.

Allopurinol neprodukuje nitrososloučeniny *in vitro* ani neovlivňuje transformaci lymfocytů *in vitro*.

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

Karcinogenita

U myši a potkanů léčených alopurinolem po dobu až 2 let nebyl nalezen žádný důkaz karcinogenity.

Teratogenita

Jedna studie na myších, které dostávaly intraperitoneální dávky 50 nebo 100 mg/kg 10. nebo 13. den gestace, vedla k abnormalitám plodu, avšak v podobné studii na potkanech při dávce 120 mg/kg ve 12. dni gestace nebyly pozorovány žádné abnormality. Extenzivní studie vysokých perorálních dávek alopurinolu na myších až do 100 mg/kg/den, na potkanech až do 200 mg/kg/den a králíků až do 150 mg/kg/den během 8. až 16. dne gestace neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Studie *in vitro* využívající fetální myši slinné žlázy v kultuře k detekci embryotoxicity naznačila, že se neočekává, že by alopurinol způsoboval embryotoxicitu, bez toho aniž by také vedl k toxicitě u matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Povidon K30
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Sušený kukuřičný škrob
Kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVDC/PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 50, 60, 90, 100 nebo 120 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/168/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026