

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Allopurinol Indoco 100 mg tablety

Allopurinol Indoco 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 100 mg tableta obsahuje allopurinolum 100 mg.

Jedna 300 mg tableta obsahuje allopurinolum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

	100 mg tableta	300 mg tableta
Množství monohydrátu laktosy v jedné tabletě (odpovídající množství bezvodé laktosy)	37,26 mg (35,39 mg)	111,80 mg (106,21 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Allopurinol Indoco 100 mg jsou bílé až téměř bílé, ploché podlouhlé tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „I“ na jedné a „56“ na druhé straně od půlicí rýhy, a hladké na druhé straně, s průměrem přibližně 8,0 mm.

Allopurinol Indoco 300 mg jsou bílé až téměř bílé, ploché podlouhlé tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „I“ na jedné a „57“ na druhé straně od půlicí rýhy, a hladké na druhé straně, s průměrem přibližně 11,0 mm.

Tabletu lze rozdělit 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 šťavelanu vápenatého při současné hyperurikémii, kdy dostatečný příjem tekutin, dietní a podobná opatření selhala.

Děti a dospívající mladší 15 let (Allopurinol Indoco 100 mg tablety) navíc:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Podávání alopurinolu **má být zahájeno** nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se **má zvýšit** pouze **v případě, že** hladina urátů v séru **zůstává** neuspokojivá. **Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti** (viz bod 4.2 „Pacienti s poruchou funkce ledvin“ a bod 4.4)..

Doporučuje se následující dávkovací schéma:

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. Zde je třeba zohlednit sérové hladiny oxipurinolu – nemají překročit 15 µg/ml (100 mikromolů).

Maximální denní dávka je 900 mg alopurinolu.

Pro lepší toleranci se nemá užívat více než 300 mg alopurinolu v jedné dávce.

Pokud denní dávka přesáhne 300 mg alopurinolu a objeví se známky gastrointestinální intolerance, může být vhodná dávku rozdělit.

Pokud se vyžaduje dávkování založené na mg/kg tělesné hmotnosti, užívá se dávka 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Děti a dospívající mladší 15 let: 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den s maximem 400 mg denně rozdělených do tří dávek. Užívání u dětí je indikováno zřídka, s výjimkou maligních stavů (zvláště leukémie) a některých enzymatických poruch, jako je Lesch-Nyhanův syndrom.

Starší osoby

Vzhledem k absenci konkrétních údajů je nutno použít nejnižší dávkování, která vede k uspokojivému snížení tvorby urátů. Zvláštní pozornost je nutno věnovat doporučením níže v části *Pacienti s poruchou funkce ledvin* a bodu 4.4.

Pacienti s poruchou funkce ledvin Jelikož se alopurinol a jeho metabolity vylučují ledvinami, může porucha funkce ledvin vést k retenci léčiva a/nebo jeho metabolitů s následným prodloužením plazmatických poločasů.

Následující schéma může sloužit jako pomůcka k úpravě dávkování při poruše funkce ledvin:

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

Při poruše funkce ledvin je třeba postupovat velmi opatrně, zahájit léčbu dávkou max. 100 mg/den a nezvyšovat ji, pokud není odezva v séru nebo frekvenci močení nedostatečná.

Při závažné nedostatečnosti ledvin může být vhodné užívat dávku nižší než 100 mg denně nebo užívat jednotlivé dávky 100 mg v intervalech delších než jeden den. Pokud jsou k dispozici zařízení pro monitorování koncentrace oxipurinolu v plasmě, je třeba dávku upravit tak, aby se hladina oxipurinolu v plasmě udržovala pod 100 mikromol/l (15,2 mg/l). Alopurinol a jeho metabolity lze odstranit renální dialýzou. Pokud je dialýza potřebná dvakrát až třikrát týdně, je nutné zvážit alternativní dávkování 300 až 400 mg alopurinolu okamžitě po každé dialýze bez podávání léčiva v období mezi dialýzami.

Pacienti s poruchou 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 obrátem urátů, např. neoplázií, Lesch-Nyhanova syndromu

Je vhodné upravit stávající hyperurikémii a/nebo hyperurikosurii pomocí alopurinolu před zahájením cytotoxické léčby. Je důležité zajistit odpovídající hydrataci pro zachování optimální diurézy a snažit se o alkalizaci moči, aby se zvýšila rozpustnost urátů/kyseliny močové. Dávkování alopurinolu má být na spodní hranici doporučeného dávkovacího schématu.

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

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

Pacienti s kožními reakcemi

Pokud se objeví kožní reakce, podávání alopurinolu má být *okamžitě přerušeno*. Pokud je reakce mírná, lze po zotavení a důkladném zvážení rizika léčbu alopurinolem obnovit, a to v nízkých dávkách (např. 50 mg/den). Poté lze dávku postupně zvyšovat za kontroly kožních reakcí a dalších možných nežádoucích účinků. Pokud se vyrážka objeví znovu, alopurinol *je třeba vysadit trvale*, protože by mohlo dojít k silnějším hypersenzitivním reakcím (viz bod 4.8).

Pokyny pro monitorování

Dávkování má být upraveno na základě monitorování koncentrace urátů v séru a hladin urátů/kyseliny močové v moči v přiměřených intervalech.

Způsob podání

K perorálnímu podání. Tablety je třeba zapíjet velkým množstvím tekutiny.

Alopurinol lze užívat perorálně jednou denně. Má být užíván po jídle ke zvýšení tolerance zažívacím traktem. Pokud překračuje denní dávka 300 mg a projeví se 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

Přecitlivělost na alopurinol se může 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 takovéto reakce objeví kdykoliv během léčby, je nutno alopurinol okamžitě vysadit. Pacientům

s hypersenzitivním syndromem a SJS/TEN nesmí být alopurinol 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 u japonské a evropské populace 1 až 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 (zvlášť 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 zvlášť bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první příznaky. U pacientů, kteří jsou HLA-B*58:01 negativní, stále existuje malé riziko SJS/TEN.

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů s poruchou jater nebo ledvin je nutné podávat snížené dávky (viz bod 4.2). Pacienti s hypertenzí nebo srdeční nedostatečností, léčení například diuretiky nebo ACE inhibitory, mohou mít současně sníženou funkci ledvin, proto je nutné u této skupiny používat alopurinol s opatrností.

Chronická renální insuficience a souběžné podávání diuretik (včetně thiazidových) může vést ke zvýšenému riziku SJS/TEN vyvolaného alopurinolem a dalších těžkých hypersenzitivních reakcí. Pacienti mají být pečlivě sledováni, a pokud je pozorována porucha funkce ledvin, může být zapotřebí dávku alopurinolu upravit (viz bod 4.2)

Asymptomatická hyperurikémie

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

Akutní záchvat dny

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

V počátcích léčby alopurinolem, stejně jako u urikosurik, mohou být vyvolány záchvaty dnave artritidy. Z tohoto důvodu je vhodné podávat profylaxi ve formě vhodného protizánětlivého léčiva nebo kolchicinu po dobu alespoň jednoho měsíce. 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.

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

Podávání alopurinolu má být okamžitě ukončeno, pokud se objeví vyrážka nebo jiné známky hypersenzitivity (viz bod 4.8).

Xantinová depozita

U stavů, kdy je frekvence 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 alopurinolem povede k rozpuštění velkých kamenů ledvinné pánvičky tvořených kyselinou močovou, s velmi malou pravděpodobností zaklínění v ureteru.

Při léčbě ledvinových dnavých kamenů a kamenů z kyseliny močové by měl být objem vytvářené moči alespoň dva litry denně a pH moči by se mělo 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 ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$). Při podávání alopurinolu pacientům se změnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

Intolerance laktosy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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 alopurinolem, inhibítorem 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 nasvědčují tomu, že plasmatický poločas vadarabinu je za přítomnosti alopurinolu prodloužen. Pokud se tyto dva přípravky užívají společně, je nezbytný zvláštní dohled, aby se rozpoznaly zesílené toxické účinky.

Salicyláty a urikosurika: Oxipurinol, 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 salicylátů, zrychlit vylučování oxipurinolu. Toto může snížit terapeutickou účinnost alopurinolu, nicméně význam tohoto jevu se musí vyhodnotit případ od případu.

Chlorpropamid: Pokud se alopurinol podává současně s chlorpropamidem při poruše funkce ledvin, může vzrůst riziko prodloužené hypoglykemické účinnosti, protože alopurinol a chlorpropamid mohou soutěžit o vylučování v renálním tubulu.

Kumarinová antikoagulancia: Existují vzácné zprávy o zvýšeném účinku warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií při současném podávání s alopurinolem, z toho důvodu musí být všichni pacienti léčení antikoagulancii pod pečlivým dohledem.

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: Zvýšená četnost kožních vyrážek byla hlášena u pacientů, kteří užívali ampicilin nebo amoxicilin současně s alopurinolem, v porovnání s pacienty, kteří žádné z obou léčiv neužívali. Příčina této hlášené souvislosti nebyla zjištěna. Nicméně se doporučuje, aby se u pacientů léčených alopurinolem, kde je to možné, použila alternativa k ampicilinu nebo amoxicilinu.

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.

Cyklosporin: Zprávy naznačují, že plazmatická koncentrace cyklosporinu může vzrůst při současné léčbě alopurinolem. Při současném podávání těchto léčiv 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 pacienti je nutno pečlivě sledovat.

Diuretika: Byla hlášena interakce mezi alopurinolem a furosemidem, která vede ke zvýšení koncentrace urátů v séru a oxipurinolu v plasmě. Pacienti mají být pečlivě sledováni; dávku alopurinolu může být potřeba upravit na základě testů funkce ledvin a klinického pokroku pacienta (viz bod 4.2).

Chronická renální insuficience a souběžné podávání diuretik (včetně thiazidových) může vést ke zvýšenému riziku SJS/TEN vyvolaného alopurinolem a dalších těžkých hypersenzitivních reakcí. Pacienti mají být pečlivě sledováni, a pokud je pozorována porucha funkce ledvin, může být zapotřebí dávku alopurinolu upravit (viz bod 4.2).

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE): Zvýšené riziko hypersenzitivity bylo hlášeno při současném podávání alopurinolu s ACE inhibitory, především při poruše funkce ledvin. Současné podávání alopurinolu s kaptoprilem může zvýšit riziko kožních reakcí, zejména v případech chronického selhání ledvin. Současné podávání s ACE inhibitory může zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin vést ke zvýšenému riziku leukopenie.

Hydroxid hlinitý

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné důkazy o bezpečnosti užívání alopurinolu v těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech prokázaly teratogenní účinek v jedné studii (viz bod 5.3).

V těhotenství se má alopurinol užívat pouze tehdy, pokud zde není bezpečnější alternativa a přínos pro matku je vyšší, než riziko pro nenarozené dítě.

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. V mateřském mléce ženy užívající 300 mg alopurinolu denně byly zjištěny koncentrace 1,4 mg/l alopurinolu a 53,7 mg/l oxipurinu. Účinky na kojence nebyly zjištěny. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.

Fertilita

Klinické údaje o účinku alopurinolu na fertilitu nejsou dostatečné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že byly během léčby alopurinolem hlášeny nežádoucí účinky, jako jsou ospalost, závratě a ataxie, musí být pacienti opatrní předtím, než budou řídit auto, obsluhovat těžké stroje nebo provádět nebezpečné činnosti, dokud si nebudou jisti, že alopurinol nikterak neovlivňuje jejich výkon.

4.8 Nežádoucí účinky

K tomuto přípravku není k dispozici žádná moderní klinická dokumentace, kterou by bylo možno využít při stanovování četnosti nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podávané dávce a na podávání v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

Kategorie četnosti, které jsou níže přiřazeny k nežádoucím účinkům, jsou odhady: u většiny nežádoucích účinků nejsou vhodné údaje pro výpočet výskytu 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	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné	$< 1/10\,000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Nežádoucí účinky v souvislosti s alopurinolem jsou vzácné u celkové léčené populace a většinou malého rozsahu. Výskyt je vyšší při přítomnosti poruchy funkce ledvin a/nebo jater.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Furunkl
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Agranulocytóza ¹ Granulocytóza Thrombocytopenie ¹ Aplastická anemie ¹ Leukopenie Leukocytóza Eozinofilie Čistá aplazie červené krevní řady
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita ²
	Velmi vzácné	Angioimunoblastický T-lymfom ³ 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 Parastézie 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 ⁴ Nauzea ⁴ Průjem
	Velmi vzácné	Hematemaze Steatorea Stomatitida Změna vyprazdňovacích stereotypů
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 tkáně	Časté	Vyrážka
	Vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza ⁶
	Velmi vzácné	Angioedém ⁷ Poléková vyrážka Alopecie Změny zabarvení vlasů
	Není známo	Lichenoidní léková reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Urolitiáza
	Velmi vzácné	Haematurie Azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Mužská neplodnost Erekttilní dysfunkce Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Edém Celkový pocit nemoci Astenie

		Pyrexie ⁸
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ⁹

¹ Byla přijata velmi vzácná hlášení trombocytopenie, agranulocytózy a aplastické anemie, zejména u jedinců s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, což u této skupiny zesiluje potřebu obzvláštní péče.

² 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 žlučových). Mohou být postiženy také další orgány (např. játra, plíce, ledviny, slinivka břišní, myokard a tlusté střevo). Velmi vzácně byl hlášen akutní anafylaktický šok. Tyto reakce se mohou objevit kdykoliv během léčby. V takovém případě je třeba alopurinol OKAMŽITĚ a TRVALE vysadit. Studie imunity nemají být prováděny u pacientů se syndromem hypersenzitivity a SJS/TEN. S překonáním kožních reakcí způsobených hypersenzitivitou mohou pomoci kortikosteroidy. Pokud se objeví generalizované hypersenzitivní reakce, je obvykle přítomna porucha ledvin a/nebo jater, zejména pokud se jednalo o fatální případy.

³ Po biopsii 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 Steven-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). Alopurinol se musí vysadit OKAMŽITĚ u každého pacienta, u kterého se objeví příznaky SJS/TEN nebo jiné silné hypersenzitivní reakce. Nejvyšší riziko výskytu SJS a TEN nebo dalších hypersenzitivních reakcí je během prvních týdnů léčby. Nejlepších výsledků při zvládnutí takových reakcí se dosahuje při včasné diagnóze a okamžitém vysazení všech podezřelých léčiv. Po uzdravení z mírných reakcí lze alopurinol znovu nasadit v nízké dávce (např. 50 mg/den) a dávku postupně zvyšovat (viz bod 4.2). Před opětovným nasazením alopurinolu je nutno zvážit screening na přítomnost alely HLAB*58:01. Pokud se opět objeví vyrážka, musí být alopurinol vysazen TRVALE, protože by mohlo dojít k závažnější hypersenzitivitě (viz bod 4.8 Poruchy imunitního systému). Pokud nelze vyloučit SJS/TEN nebo jiné hypersenzitivní reakce, alopurinol znovu NENASAZUJTE, a to vzhledem k potenciálu závažných nebo dokonce fatálních reakcí. Klinická diagnóza SJS/TEN nebo jiných závažných hypersenzitivních reakcí je základem pro další rozhodování.

⁷ Bylo hlášeno, že angioedém se vyskytuje se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce nebo bez nich.

⁸ Bylo hlášeno, že horečka se vyskytuje se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo bez nich (viz bod 4.8 Poruchy imunitního systému).

⁹ 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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 podpurných opatřeních došlo k uzdravení.

Léčba

Masivní absorpce alopurinolu 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. To je však přínosné pouze v případě, že je předávkování zjištěno okamžitě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 v 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

Hlavním metabolitem alopurinolu je oxipurinol, dalšími metabolity jsou alopurinol ribosid a oxipurinol-7-ribosid.

Eliminace

Přibližně 20 % požitého alopurinolu se vyloučí stolicí, a to během 48–72 hodin. Eliminace alopurinolu probíhá hlavně metabolickou konverzí na oxipurinol prostřednictvím xanthinoxidázy a aldehydoxidázy, přičemž méně než 10 % nezměněného léčiva se vyloučí do moči. Alopurinol má plasmatický poločas okolo 0,5–1,5 hodiny.

Oxipurinol je slabším inhibítozem 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. Tito pacienti užívatí 300 mg alopurinolu za den budou obecně mít plasmatické koncentrace oxipurinolu 5–10 mg/litr.

Oxipurinol se eliminuje do moči, ale má dlouhý eliminační poločas, protože podstupuje tubulární reabsorpci. Hlášené hodnoty eliminačního poločasu se pohybují od 13 do 30 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 zhoršenou 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 osob

Není pravděpodobné, že by kinetika léčiva byla narušena z jiných důvodů, než je zhoršení renálních funkcí (viz bod 5.2 *Farmakokinetika při poruše funkce ledvin*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při pokusech na zvířatech vedlo dlouhodobé podávání vysokých dávek alopurinolu k tvorbě sraženin xanthinu (urolitiáza), což vedlo k morfologickým změnám v močových cestách.

Mutagenita

Cytogenetické studie ukázaly, že alopurinol nevyvolává chromozomální aberace lidských krvinek *in vitro* v koncentracích až do 100 mikrogramů/ml a *in vivo* v dávkách až 600 mg/den po dobu průměrně 40 měsíců.

Alopurinol netvoří nitrosloučeniny *in vitro* nebo nezpůsobuje transformaci lymfocytů *in vitro*.

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

Karcinogenita

U myši a potkanů léčených alopurinolem po dobu dvou let nebyl nalezen žádný důkaz o karcinogenitě.

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. dnu 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 myši 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.

Další předklinické údaje nenaznačují zvláštní riziko pro člověka. Tyto údaje pocházejí z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Povidon
Magnesium-stearát

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

Alopurinol Indoco 100 mg
PVC/Al blistr, balení 28, 30, 50, 56 a 100 tablet.

Alopurinol Indoco 300 mg
PVC/Al blistr, balení 28, 30, 50, 56 a 100 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

INDOCO REMEDIES CZECH s.r.o.,
Třtinová 260/1,
Čakovice, 196 00
Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Allopurinol Indoco 100 mg tablety: 29/453/16-C

Allopurinol Indoco 300 mg tablety: 29/454/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 11. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2025