

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Allopurinol Medreg 300 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 145,92 mg laktózy a 2,6 mg oranžovej žlte FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Svetlooranžové až oranžové, cca. 11 mm v priemere, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazenými „AL“ a „300“, oddelené deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane.

Deliaca ryha má iba uľahčiť delenie tablety pre ľahšie prehltnutie, nie jej rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Allopurinol Medreg je indikovaný na zníženie tvorby urátu/kyseliny močovej u stavov, kde už došlo k depozícii urátu/kyseliny močovej (napr. dnová artritída, dnové tofy, nefrolitiáza) alebo kde je predvídateľné klinické riziko (napr. liečba malignity potenciálne vedúca k akútnej nefropatii).

Medzi hlavné klinické stavy, kedy môže dochádzať k depozícii urátu/kyseliny močovej, patria:

- Idiopatická dna;
- Litiáza spôsobená kyselinou močovou;
- Akútne nefropatie spôsobené kyselinou močovou;
- Neoplastické a myeloproliferatívne ochorenia s vysokou mierou bunkového obratu, pri ktorých sa vysoké hladiny urátu vyskytujú buď spontánne, alebo po cytotoxickú liečbu;
- Niektoré poruchy enzýmov vedúce k nadprodukcii urátu, napríklad:
  - Hypoxantín-guanínfosforibozyltransferáza, vedúca k Leschovmu-Nyhanovmu syndrómu;
  - Glukóza-6-fosfatáza, vedúca k poruchám metabolizmu glykogénu;
  - Fosforibozylpyrofosfátsyntetáza;
  - Fosforibozylpyrofosfátamidotransferáza;
  - Adenínfosforibozyltransferáza.

Allopurinol Medreg je indikovaný na liečbu obličkových kameňov 2,8-dihydroxyadeninu (2,8-DHA) súvisiacich s nedostatočnou aktivitou adenínfosforibozyltransferázy.

Allopurinol Medreg je indikovaný na liečbu rekurentných zmiešaných vápnikových oxalátových obličkových kameňov za prítomnosti súbežnej hyperurikozúrie, kde dostatočný príjem tekutín, diétne a podobné opatrenia zlyhali.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### Dospelí

Liečba alopurinolom sa má začať nízkou dávkou, napr. 100 mg/deň, aby sa znížilo riziko výskytu nežiaducich reakcií; dávky sa zvyšujú iba vtedy, ak je následná hladina urátu v sére neuspokojivá. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri zníženej renálnej funkcii (pozri časť 4.2 Porucha funkcie obličiek). Odporúča sa nasledujúca dávkovacia schéma:

100 až 200 mg denne pri miernych stavoch;  
300 až 600 mg denne pri stredne závažných stavoch;  
700 až 900 mg denne pri závažných stavoch.

Dávky vyššie ako 300 mg sa majú podávať v jednotlivých čiastkových dávkach neprekračujúcich 300 mg naraz. Ak sa vyžaduje dávkovanie v mg/kg telesnej hmotnosti, má sa užiť dávka 2 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

#### *Pediatrická populácia*

Deti a dospievajúci mladší ako 15 rokov: 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti, maximálne 400 mg denne. Užitie u detí a dospievajúcich je zriedkavo indikované, okrem malígnych stavov (najmä leukémia) a niektorých enzymatických porúch, ako je napr. Leschov-Nyhanov syndróm. Allopurinol Medreg obsahujúci alopurinol v dávke 300 mg (v jednej tablete) sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov vzhľadom na nevhodnosť tejto liekovej formy (kvôli obsahu oranžovej žlti- pozri časť 4.4). U detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa majú použiť iné lieky obsahujúce 300 mg alopurinolu.

#### *Staršie osoby*

Vzhľadom na absenciu špecifických údajov má byť použitá najnižšia dávka, ktorá vedie k uspokojivému zníženiu hladiny urátu. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať odporúčaniam v „časti 4.2 Porucha funkcie obličiek“ a v časti 4.4.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Keďže sa alopurinol a jeho metabolity vylučujú obličkami, porucha funkcie obličiek môže viesť k retencii lieku a/alebo jeho metabolitov s následným predĺžením plazmatických polčasov. Pri ťažkej renálnej insuficiencii môže byť vhodné užívať menej ako 100 mg denne alebo užívať jednotlivé dávky 100 mg v intervaloch dlhších ako jeden deň.

Ak sú k dispozícii zariadenia na sledovanie plazmatických koncentrácií oxypurinolu, má sa dávka upraviť tak, aby sa plazmatická hladina oxypurinolu udržiavala pod 100 µmol/liter (15,2 mg/liter).

Alopurinol a jeho metabolity možno odstrániť renálnou dialýzou. Ak je potrebná dialýza dvakrát až trikrát týždenne, je potrebné zvážiť alternatívnu dávkovaciu schému 300-400 mg lieku Allopurinol Medreg bezprostredne po každej dialýze, bez žiadnej dávky v čase medzi dialýzami.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa majú podávať znížené dávky. V počiatočných fázach liečby sa odporúča vykonávať pravidelné pečenevé testy.

#### *Liečba stavov s vysokým obratom urátu, napr. neoplázií, Leschovho-Nyhanovho syndrómu*

Pred začatím cytotoxickej liečby je vhodné upraviť existujúcu hyperurikémiu a/alebo hyperurikozúriu pomocou lieku Allopurinol Medreg. Je dôležité zabezpečiť dostatočnú hydratáciu na udržanie optimálnej diurézy a pokúsiť sa alkalizovať moč za účelom zvýšenia rozpustnosti močových

urátov/kyseliny močovej. Dávkovanie Allopurinolu Medreg má byť na spodnej hranici odporúčanej dávkovacej schémy.

Ak urátová nefropatia alebo iné patologické stavy ohrozovali renálnu funkciu, majú sa dodržiavať odporúčania v časti 4.2 Porucha funkcie obličiek.

Tieto kroky môžu znížiť riziko depozície xantínu a/alebo oxypurinolu, čo komplikuje klinický stav. Pozri tiež časti 4.5 a 4.8.

#### *Odporúčania na úpravu dávkovania*

Dávkovanie sa má upraviť podľa sledovaných sérových koncentrácií urátu a hladín urátu/kyseliny močovej v moči vo vhodných intervaloch.

#### Spôsob podávania

Allopurinol Medreg sa môže užívať perorálne jedenkrát denne po jedle. Je dobre znášaný najmä po jedle. Ak denná dávka prekročí 300 mg a prejaví sa gastrointestinálna intolerancia, môže byť vhodné zvoliť režim jednotlivých čiastkových dávok.

### **4.3 Kontraindikácie**

Hypersenzitivita na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku uvedenú v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Hypersenzitívny syndróm, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*

Hypersenzitívne reakcie na alopurinol sa môžu prejavovať mnohými rôznymi spôsobmi vrátane makulopapulárneho exantému, hypersenzitívneho syndrómu (tiež známeho ako DRESS) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Tieto reakcie sú klinické diagnózy a sú určované podľa ich klinických prejavov. Ak sa takéto reakcie objavia kedykoľvek počas liečby, treba alopurinol **okamžite** vysadiť. V prípade syndrómu precitlivenosti a SJS/TEN nemá byť už alopurinol pacientovi znovu nasadený. Pri liečbe hypersenzitívnych kožných reakcií môže byť prínosné podávanie kortikosteroidov (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky - Poruchy imunitného systému a Poruchy kože a podkožného tkaniva).

#### *Alela HLA-B\*5801*

Bolo preukázané, že výskyt alely HLA-B\*5801 je spojený s rizikom rozvoja syndrómu hypersenzitivity a SJS/TEN súvisiacich s alopurinolom. Frekvencia výskytu alely HLA-B\*5801 sa značne líši u rôznych etnických skupín: u čínskej populácie národnosti Han je výskyt až 20 %, u thajskej populácie 8-15 %, u kórejskej populácie okolo 12 % a u japonskej alebo európskej populácie 1-2 %. Pred začatím liečby alopurinolom sa má zvážiť skríning na prítomnosť alely HLA-B\*5801 u pacientov z podskupín so známou vysokou prevalenciou tejto alely. Chronické ochorenie obličiek môže ďalej zvyšovať riziko u týchto pacientov. Ak nie je HLA-B\*5801 genotypizácia u pacientov čínskej národnosti Han, thajského alebo kórejského pôvodu dostupná, je potrebné pred začatím terapie prínosy liečby starostlivo vyhodnotiť a zvážiť, či prevážia možné vyššie riziká. Používanie genotypizácie nie je zavedeným postupom u iných populácií pacientov. Pokiaľ je známe, že pacient je nositeľom alely HLA-B\*5801 (obzvlášť u pacientov čínskej národnosti Han, thajského alebo kórejského pôvodu), nemá sa liečba alopurinolom začínať, pokiaľ existujú iné vhodné terapeutické možnosti, a pokiaľ očakávaný prínos liečby neprevýši jej riziká. Je potrebné starostlivo sledovať možné prejavy syndrómu hypersenzitivity alebo SJS/TEN a informovať pacienta o nutnosti ihneď ukončiť liečbu, ak sa objavia prvé symptómy.

SJS/TEN sa napriek tomu môže vyskytnúť u pacientov, u ktorých bola zistená negativita HLA-B\*5801, bez ohľadu na ich etnický pôvod.

#### Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa majú podávať znížené dávky. Pacienti liečení na hypertenziu alebo srdcovú nedostatočnosť, napríklad pacienti liečení diuretikami alebo inhibítormi ACE, môžu mať súčasne poruchu funkcie obličiek a alopurinol sa má u tejto populácie užívať s opatrnosťou.

Chronická renálna insuficiencia a súčasné užívanie diuretík, najmä tiazidového typu, bolo spojené so zvýšeným rizikom alopurinolom indukovaného rozvoja SJS/TEN a iných závažných hypersenzitívnych reakcií.

#### Asymptomatická hyperurikémia

Asymptomatická hyperurikémia pier sa všeobecne nepovažuje za indikáciu na použitie lieku Allopurinol Medreg. Dostatočný príjem tekutín a úprava diéty s liečbou základnej príčiny môže stav upraviť.

#### Akútny záchvat dny

Liečba alopurinolom sa nemá začať, kým akútny záchvat dny úplne neodznie, pretože by to mohlo vyvolať ďalšie záchvaty.

V počiatočných fázach liečby Allopurinolom Medreg môže dôjsť k vyvolaniu záchvatu dnavej artritídy, rovnako ako pri liečbe urikosurikami. Z tohto dôvodu je vhodné podávať profylaxiu vo forme vhodného antiflogistika alebo kolchicínu po dobu aspoň jedného mesiaca. Podrobnosti o vhodnom dávkovaní a preventívnych opatreniach a upozorneniach je nutné vyhľadať v literatúre.

Pokiaľ u pacientov liečených alopurinolom dôjde k akútne mu záchvatu, má sa pokračovať v liečbe rovnakými dávkami a zároveň liečiť akútny záchvat vhodným antiflogistikom.

#### Ukladanie xantínu

U stavov, kedy je miera tvorby urátov výrazne zvýšená (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm), môže v zriedkavých prípadoch absolútna koncentrácia xantínu v moči vzrásť natoľko, že umožní ukladanie v močovom trakte. Toto riziko je možné minimalizovať dostatočnou hydratáciou, aby sa dosiahlo optimálne nariadenie moču.

#### Vplyv na obličkové kamene tvorené kyselinou močovou

Zodpovedajúca liečba Allopurinolom Medreg povedie k rozpusteniu veľkých kameňov obličkovej panvičky tvorených kyselinou močovou, s veľmi malou pravdepodobnosťou upchatia močovodu.

#### Poruchy štítnej žľazy

U pacientov dlhodobo liečených alopurinolom (5,8 %) v dlhodobej otvorenej predĺženej štúdií boli pozorované zvýšené hladiny TSH (> 5,5  $\mu$ IU/ml). Pri podávaní Allopurinolu Medreg pacientom so zmenenou funkciou štítnej žľazy je potrebná opatrnosť.

#### 6-merkaptopurín a azatioprín

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu alopurinolu so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože boli hlásené fatálne prípady (pozri časť 4.5).

#### Informácie o pomocných látkach

Alopurinol Medreg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

Allopurinol Medreg 300 mg obsahuje oranžovú žlt (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### 6-merkaptopurín a azatioprin

Azatioprin je metabolizovaný na 6-merkaptopurín, ktorý je inaktívovaný pôsobením xantínoxidázy. Ak sa 6-merkaptopurín alebo azatioprin podáva súbežne s Allopurinolom Medreg, inhibítorom xantínoxidázy, inhibícia xantínoxidázy predĺži ich účinok. Koncentrácie 6-merkaptopurínu alebo azatioprinu v sére môžu dosiahnuť toxické hladiny vedúce k život ohrozujúcej pancytopenii a myelosupresii, ak sa tieto lieky podávajú súbežne s alopurinolom. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu alopurinolu so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom. Ak je súbežné podávanie so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom klinicky potrebné, dávkovanie sa má znížiť na jednu štvrtinu (25 %) zvyčajnej dávky 6-merkaptopurínu alebo azatioprinu a má sa zabezpečiť časté hematologické monitorovanie (pozri časť 4.4).

Pacientom sa má odporučiť, aby hlásili akékoľvek prejavy alebo príznaky supresie kostnej drene (nevysvetliteľné modriny alebo krvácanie, bolesť hrdla, horúčka).

### Vidarabín (adeninarabinozid)

Dôkazy nasvedčujú tomu, že plazmatický polčas vidarabínu je za prítomnosti alopurinolu predĺžený. Ak sa tieto dve liečivá podávajú súčasne, je potrebný zvýšený dohľad, aby sa rozpoznali zosilnené toxické účinky.

### Salicyláty a urikozuriká

Oxypurinol, hlavný metabolit alopurinolu, ktorý je sám o sebe terapeuticky účinný, je vylučovaný obličkami podobným spôsobom ako uráty. Z tohto dôvodu môžu liečivá s urikosurickou aktivitou, ako je probenecid alebo vysoké dávky salicylátu, zrýchliť vylučovanie oxypurinolu. To môže znížiť terapeutickú účinnosť Allopurinolu Medreg, avšak význam tohto javu musí byť posúdený prípad od prípadu.

### Chlórpropamid

Ak sa Allopurinol Medreg podáva súčasne s chlórpropamidom pri poruche funkcie obličiek, môže existovať zvýšené riziko predĺženej hypoglykemickej aktivity, pretože alopurinol a chlórpropamid môžu kompetitovať o vylučovanie v renálnom tubule.

### Kumarínové antikoagulanciá

Existujú zriedkavé hlásenia o zvýšenom účinku warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií pri súčasnom podávaní s alopurinolom, z toho dôvodu musia byť všetci pacienti liečení antikoagulanciami pod starostlivým dohľadom.

### Fenytoín

Alopurinol môže inhibovať oxidáciu fenytoínu v tele, klinický význam však nebol dokázaný.

### Teofylín

Bola hlásená inhibícia metabolizmu teofylínu. Mechanizmus interakcie môže byť vysvetlený tým, že biotransformácia teofylínu u človeka prebieha za účasti xantínoxidázy. U pacientov, ktorí sú závislí na liečbe alopurinolom alebo na jeho dávke, majú hladiny teofylínu sledovať.

### Ampicilín/amoxicilín

Najvyšší počet kožných vyrážok bol hlásený u pacientov, ktorým bol súčasne podávaný ampicilín alebo amoxicilín s alopurinolom v porovnaní s pacientmi, ktorým neboli podávané kombinované lieky. Príčina tejto hlásenej súvislosti nebola zistená. Ak je to možné, pacientom užívajúcim alopurinol sa odporúča alternatíva k ampicilínu alebo amoxicilínu.

### Cytostatiká

Pri podávaní alopurinolu a cytostatík, (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylhalogenidy) dochádza samostatne ku krvným dyskráziám častejšie, než keď sú tieto účinné látky podávané samostatne. Preto má byť v pravidelných intervaloch monitorovaný krvný obraz.

### Cyklosporín

Hlásenia naznačujú, že plazmatická hladina cyklosporínu sa môže liečiť súčasnou liečbou alopurinolom. Súčasným podávaním týchto liečiv je možné zvýšiť toxicitu cyklosporínu.

### Didanozín

U zdravých dobrovoľníkov a HIV pacientov, ktorým bol podávaný didanozín, boli hodnoty  $C_{max}$  a AUC didanozínu v plazme približne dvojnásobné pri súčasnej liečbe alopurinolom (300 mg denne) bez ovplyvnenia terminálneho polčasu. Preto ak súčasne užívate didanozín s alopurinolom, môže byť nutné znížiť dávky didanozínu.

### Diuretiká

Boli hlásené interakcie medzi alopurinolom a furosemidom, ktoré mali zvýšiť koncentráciu moču v sére a plazmatickú koncentráciu oxypurinolu. Zvýšené riziko precitlivenosti bolo hlásené pri podávaní alopurinolu s diuretikami, najmä tiazidovými, najmä pri poruche funkcie obličiek.

### Inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE)

Zvýšené riziko precitlivenosti bolo hlásené pri podávaní ACE inhibítorov s alopurinolom, najmä pri poruche funkcie obličiek.

### Hydroxid hlinitý

Ak sa súčasne s alopurinolom užíva hydroxid hlinitý, účinok môže byť o niečo slabší. Medzi užitím oboch liečiv má byť interval aspoň 3 hodiny.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Neexistujú dostatočné dôkazy o bezpečnosti používania alopurinolu v tehotenstve u ľudí, aj keď sa používa už mnoho rokov bez akýchkoľvek zjavných nepriaznivých následkov (pozri bod 5.3).

V tehotenstve sa má alopurinol užívať iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, alebo ak choroba sama prináša riziko pre matku alebo nenarodené dieťa.

### Dojčenie

Alopurinol a jeho metabolit oxypurinol sa vylučujú do ľudského materského mlieka. V materskom mlieku žien užívajúcich alopurinol v dávke 300 mg/deň sa ukázali koncentrácie alopurinolu 1,4 mg/l a oxypurinolu 53,7 mg/l. Neexistujú však žiadne údaje týkajúce sa účinkov alopurinolu alebo jeho metabolitu na dojčené dieťa. Užívanie alopurinolu v období dojčenia sa neodporúča.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Keďže u pacientov užívajúcich alopurinol boli hlásené nežiaduce reakcie, ako je somnolencia, vertigo a ataxia, pacienti majú byť opatrní predtým, ako budú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa zúčastňovať na nebezpečných činnostiach, kým si nie sú dostatočne istí, že alopurinol nepriaznivo neovplyvňuje ich výkonnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Pre tento liek neexistuje žiadna moderná klinická dokumentácia, ktorá by mohla slúžiť ako podpora na stanovenie frekvencie nežiaducich účinkov. Výskyt nežiaducich účinkov sa môže líšiť v závislosti od podávanej dávky a tiež pri podávaní v kombinácii s inými liečivami.

Kategórie frekvencie, ktoré sú nižšie priradené k nežiaducim účinkom, sú odhadnuté: pre väčšinu nežiaducich reakcií nie sú k dispozícii vhodné údaje na výpočet incidencie. Nežiaduce reakcie zistené počas sledovania po uvedení lieku na trh sa považovali za zriedkavé alebo veľmi zriedkavé. Na klasifikáciu frekvencie sa použili nasledujúce konvencie:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$
Veľmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Neznáme	z dostupných údajov

Nežiaduce účinky v súvislosti s alopurinolom sú u celkovej liečenej populácie zriedkavé a väčšinou menej závažné. Incidencia je vyššia za prítomnosti poruchy funkcie obličiek a/alebo pečene.

<b>Tabuľka 1 Tabuľkový prehľad nežiadúcich účinkov</b>		
<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiadúca reakcia</b>
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Furunkel
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza <sup>1</sup> Aplastická anémia <sup>1</sup> Trombocytopenia <sup>1</sup>
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita <sup>2</sup>
	Veľmi zriedkavé	Angioimunoblastický T-lymfóm <sup>3</sup> Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Diabetes mellitus Hyperlipidémia
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	Kóma Paralýza Ataxia Periferná neuropatia Parestézia Somnolencia Bolesť hlavy Dysgeuzia
	Neznáme	Aseptická meningitída
Poruchy oka	Veľmi zriedkavé	Katarakta Porucha videnia Makulopatia
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Angina pectoris Bradykardia
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Vracanie <sup>4</sup> Nauzea <sup>4</sup> Hnačka
	Veľmi zriedkavé	Hemateméza Steatorea Stomatitída Zmena vyprázdňovacích návykov
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Abnormálne testy pečeňových funkcií <sup>5</sup>
	Zriedkavé	Hepatitída (vrátane nekrózy pečene a granulomatóznej hepatitidy) <sup>5</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza <sup>6</sup>
	Veľmi zriedkavé	Angioedém <sup>7</sup> Poleková vyrážka Alopecia Zmeny zafarbenia vlasov
	Neznáme	Lichenoidná reakcia na lieky
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Hematúria Azotermia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	Mužská neplodnosť Erektálna dysfunkcia Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé	Edém Malátnosť Astenia Pyrexia <sup>8</sup>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina tyreotropného hormónu v krvi <sup>9</sup>

1. Veľmi zriedkavo bola hlásená trombocytopenia, agranulocytóza a aplastická anémia, najmä u jedincov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, čo potvrdzuje potrebu osobitnej starostlivosti o túto skupinu pacientov.
2. V rôznych obmenách sa môže objaviť oneskorená multiorgánová reakcia z precitlivenosti (známa ako syndróm precitlivenosti alebo syndróm DRESS) s horúčkou, vyrážkou, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepato-splnomegáliou, abnormálnymi pečeňovými testami a fenoménom miznúcich žľezovodov (deštrukcia a miznutie intrahepatálnych žľezovodov). Iné orgány môžu byť tiež zasiahnuté (napr. pečeň, pľúca, obličky, pankreas, myokard a hrubé črevo). V prípade výskytu týchto reakcií, čo môže byť kedykoľvek v priebehu liečby, je nutné alopurinol OKAMŽITE a TRVALE vysadiť.

Pacientom s hypersenzitívnym syndrómom a SJS/TEN nemá byť alopurinol znovu nasadený. Pri rozvoji hypersenzitívnych kožných reakcií môže byť prínosné podávanie kortikosteroidov. U generalizovaných hypersenzitívnych reakcií bolo zvyčajne prítomné postihnutie obličiek a/alebo pečene, najmä ak išlo o fatálne prípady.

3. Po biopsii pri generalizovanej lymfadenopatii bola veľmi zriedkavo pozorovaná angioimunoblastová lymfadenopatia. Zdá sa, že je reverzibilná po vysadení alopurinolu.
4. V začiatkových klinických štúdiách boli hlásené nauzeu a vracanie. Ďalšie hlásenia naznačujú, že tieto reakcie nie sú významným problémom, a je možné im predchádzať užívaním alopurinolu po jedle.
5. Bola hlásená hepatálna dysfunkcia bez jasného dôkazu generalizovanej hypersenzitivity vo väčšej miere.
6. Kožné reakcie sú najčastejšími reakciami a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby. Môžu sa prejavovať ako svrbivá, makulopapulárna, niekedy šupinatejúca alebo purpurovo podobná vyrážka a zriedkavo ako exfoliatívne kožné reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). V prípade výskytu takýchto reakcií má byť alopurinol OKAMŽITE vysadený. Najvyššie riziko výskytu SJS a TEN alebo ďalších hypersenzitívnych reakcií je počas prvých týždňov liečby. Najlepšie výsledky pri zvládaní takýchto reakcií sa dosahujú pri včasnej diagnóze a okamžitom vysadení všetkých podozrivých liečiv. Po uzdravení z miernych reakcií možno alopurinol znovu nasadiť, ak je to potrebné, a to v nízkej dávke (napr. 50 mg/deň), ktorú možno postupne zvyšovať. Bolo preukázané, že výskyt alely HLA-B\*5801 je spojený s rizikom rozvoja syndrómu hypersenzitivity a SJS/TEN súvisiacich s alopurinolom. Použitie genotypingu ako skríningovej metódy na rozhodovanie o liečbe alopurinolom nebolo stanovené. Ak sa opäť objaví vyrážka, musí byť alopurinol vysadený TRVALE, pretože by mohlo dôjsť k závažnejšej precitlivenosti (pozri časť 4.8 Poruchy imunitného systému). Ak nie je možné vylúčiť SJS/TEN alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti, neaplikujte alopurinol vzhľadom na potenciál závažných alebo dokonca fatálnych reakcií. Klinická diagnóza SJS/TEN alebo iných závažných hypersenzitívnych reakcií je základom pre ďalšie rozhodovanie.
7. Bolo hlásené, že angioedém sa vyskytuje s prejavmi a príznakmi generalizovanej hypersenzitívnej reakcie na alopurinol alebo bez nich.
8. Bolo hlásené, že horúčka sa vyskytuje s prejavmi a príznakmi generalizovanej hypersenzitívnej reakcie na alopurinol alebo bez nich (pozri časť 4.8 Poruchy imunitného systému).
9. Výskyt zvýšenej hladiny tyreotropného hormónu (TSH) v relevantných štúdiách nepreukázal žiadny vplyv na hladiny voľného T4 alebo hladiny TSH naznačujúce subklinický hypotyroidizmus.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### *Príznaky a prejavy*

Bolo hlásené užitie až 22,5 g alopurinolu bez nežiaducich účinkov. U pacientov, ktorí užili 20 g alopurinolu boli hlásené príznaky a prejavy zahŕňajúce nauzeu, vracanie, hnačku a točenie hlavy. Po všeobecných podporných opatreniach došlo k uzdraveniu.

### *Liečba*

Masívna absorpcia alopurinolu môže viesť k značnej inhibícii aktivity xantínoxidázy, ktorá by nemala mať žiadne nežiaduce účinky, iba účinky na súbežne užívanú medikáciu, najmä 6-merkaptopurín a/alebo azatioprin. Dostatočná hydratácia na udržanie optimálnej diurézy uľahčuje vylučovanie alopurinolu a jeho metabolitov. Ak je to potrebné, možno použiť hemodialýzu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká (liečba dny), liečivá potláčajúce tvorbu kyseliny močovej, ATC kód: M04AA01

#### Mechanizmus účinku

Alopurinol je inhibítor xantínoxidázy. Alopurinol a jeho hlavný metabolit oxypurinol znižujú hladinu kyseliny močovej v plazme a moči inhibíciou xantínoxidázy, enzýmu katalyzujúceho oxidáciu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú.

#### Farmakodynamické účinky

Okrem inhibície katabolizmu purínov je u niektorých, ale nie u všetkých pacientov s hyperurikémiou, de novo biosyntéza purínov potlačená spätnou väzobnou inhibíciou hypoxantín-guanín fosforibozyltransferázy. Medzi ďalšie metabolity alopurinolu patria alopurinol-ribozid a oxypurinol-7-ribozid.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Alopurinol je aktívny pri perorálnom podaní a rýchlo sa vstrebáva z hornej časti gastrointestinálneho traktu. Štúdie preukázali alopurinol v krvi 30-60 minút po podaní. Odhady biologickej dostupnosti sa pohybujú od 67 % do 90 %.

Maximálne plazmatické hladiny alopurinolu sa všeobecne vyskytujú približne 1,5 hodiny po perorálnom podaní alopurinolu, ale rýchlo klesajú a po 6 hodinách sú takmer nedetekovateľné. Maximálne plazmatické hladiny oxypurinolu sa zvyčajne objavujú po 3-5 hodinách po perorálnom podaní alopurinolu a sú viac trvalejšie.

#### Distribúcia

Alopurinol je zanedbateľne viazaný na plazmatické proteíny, a preto sa nepredpokladá, že by variácie vo väzbe na proteíny významne menili klírens. Zdanlivý distribučný objem alopurinolu je približne 1,6 l/kg, čo svedčí o pomerne rozsiahlom vychytávaní tkanivami. Tkanivové koncentrácie alopurinolu neboli u ľudí hlásené, ale je pravdepodobné, že alopurinol a oxypurinol budú prítomné v najvyšších koncentráciách v pečeni a črevnej sliznici, kde je vysoká aktivita xantínoxidázy.

#### Biotransformácia

Hlavným metabolitom alopurinolu je oxypurinol. Medzi ďalšie metabolity alopurinolu patrí alopurinol-ribozid a oxypurinol-7-ribozid.

#### Eliminácia

Približne 20 % požitého alopurinolu sa vylučuje stolicou. Eliminácia alopurinolu prebieha predovšetkým metabolickou konverziou na oxypurinol pôsobením xantínoxidázy a aldehydoxidázy, pričom menej ako 10 % nezmeneného liečiva sa vylučuje močom. Alopurinol má plazmatický polčas asi 0,5 až 1,5 hodiny.

Oxypurinol je menej účinný inhibítor xantínoxidázy ako alopurinol, ale plazmatický polčas oxypurinolu je oveľa dlhší. Odhady sa pohybujú od 13 do 30 hodín u človeka. Účinná inhibícia xantínoxidázy je preto udržiavaná počas 24 hodín jednorazovou dennou dávkou alopurinolu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa oxypurinol postupne akumuluje, kým sa nedosiahne ustálená koncentrácia oxypurinolu v plazme.

Pacienti, ktorí užívajú 300 mg alopurinolu denne, majú vo všeobecnosti plazmatické koncentrácie oxypurinolu 5-10 mg/liter.

Oxypurinol sa vylučuje v nezmenenej podobe močom, ale má dlhý eliminačný polčas, pretože podlieha tubulárnej reabsorpcii. Hlásené hodnoty polčasu eliminácie sa pohybujú od 13,6 hodín do 29 hodín. Veľké rozdiely v týchto hodnotách môžu byť spôsobené odchýlkami v dizajne štúdie a/alebo klírensu kreatinínu u pacientov.

#### Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens alopurinolu a oxypurinolu je výrazne znížený u pacientov s poruchou funkcie obličiek, čo pri chronickej liečbe vedie k vyšším plazmatickým hladinám. Pacienti s hodnotami klírensu medzi 10 a 20 ml/min vykazovali plazmatické koncentrácie oxypurinolu približne 30 mg/liter po dlhodobej liečbe 300 mg alopurinolu denne. To je približne koncentrácia, ktorá by sa dosiahla dávkami 600 mg/deň u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je preto potrebné znížiť dávku alopurinolu.

#### Farmakokinetika u starších pacientov

Nie je pravdepodobné, že by kinetika lieku bola zmenená inak ako v dôsledku zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2 Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Mutagenita*

Cytogenetické štúdie ukázali, že alopurinol neindukuje chromozómové aberácie v ľudských krvných bunkách *in vitro* v koncentráciách do 100 µg/ml a *in vivo* v dávkach do 600 mg/deň podávaných po priemernú dobu 40 mesiacov.

Allopurinol neprodukuje *in vitro* nitrozlúčeniny ani neovplyvňuje transformáciu lymfocytov *in vitro*.

Dôkazy z biochemických a iných cytologických výskumov silne naznačujú, že alopurinol nemá žiadne škodlivé účinky na DNA v žiadnej fáze bunkového cyklu a nie je mutagénny.

#### *Karcinogenita*

U myši a potkanov liečených alopurinolom počas 2 rokov nebol nájdený žiadny dôkaz karcinogenity.

#### *Teratogenita*

Jedna štúdia na myšiach, ktoré dostávali intraperitoneálne dávky 50 alebo 100 mg/kg 10. alebo 13. deň gestácie, viedla k abnormalitám plodu, avšak v podobnej štúdiu na potkanoch pri dávke 120 mg/kg v 12. dni gestácie neboli pozorované žiadne abnormality. Extenzívne štúdie vysokých perorálnych dávok alopurinolu na myšiach až do 100 mg/kg/deň, na potkanoch až do 200 mg/kg/deň a králikov až do 150 mg/kg/deň počas 8. až 16. dňa gestácie nepreukázali žiadne teratogénne účinky.

Štúdia *in vitro* využívajúca fetálne myšie slinné žľazy v kultúre na detekciu embryotoxicity naznačila, že sa neočakáva, že by alopurinol spôsobil embryotoxicitu, bez toho, aby tiež spôsobil toxicitu pre matku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy  
Kukurličný škrob  
Povidón K30  
Sodná soľ karboxymetylskrobu (typ A)  
Sušený kukuričný škrob  
Kyselina stearová  
Oranžová žltá hliníkový lak (E110)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah**

PVDC/PVC/Al blister, škatuľka.

Veľkosť balenia: 30, 50, 60, 90, 100 alebo 120 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praha 1  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0271/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. januára 2024

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2024