

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alopurinol STADA 100 mg tablety
Alopurinol STADA 200 mg tablety
Alopurinol STADA 300 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg alopurinolu.
Každá tableta obsahuje 200 mg alopurinolu.
Každá tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 29,00 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).
Každá tableta obsahuje 58,01 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).
Každá tableta obsahuje 85,60 mg laktózy (ako monohydrát laktózy) a 1,50 mg pomarančovo žltej (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Alopurinol STADA 100 mg tablety

Biele až takmer biele tablety s plochým povrchom a skosenými hranami s vyrazeným "0" a "21" oddelené deliacou ryhou na jednej strane a "100" na druhej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Alopurinol STADA 200 mg tablety

Biele až takmer biele bikonvexné, okrúhle tablety s vyrazeným "B2" na jednej strane.

Alopurinol STADA 300 mg tablety

Broskyňovo sfarbené tablety s plochým povrchom a skosenými hranami s vyrazeným "300" a "020" oddelené deliacou ryhou.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alopurinol STADA je indikovaný dospelým na zníženie tvorby urátu/kyseliny močovej pri stavoch, pri ktorých došlo k ukladaniu urátu/kyseliny močovej (napr. dnavá artritída, kožné tofy, nefrolitiáza) alebo kde je predvídateľné klinické riziko (napr. liečba malignity potenciálne vedúca k akútnej nefropatii spôsobenej kyselinou močovou).

Medzi hlavné klinické stavy, pri ktorých môže dochádzať k ukladaniu urátu/kyseliny močovej, patria:

- idiopatická dna
- litiáza spôsobená kyselinou močovou
- akútna nefropatia spôsobená kyselinou močovou

- neoplastické a myeloproliferatívne ochorenia s vysokou mierou bunkového obratu, pri ktorých sa vysoké hladiny urátu vyskytujú buď spontánne, alebo po cytotoxickej liečbe
- niektoré poruchy enzýmov vedúce k nadprodukcii urátu, napríklad:
 - hypoxantín-guanínfosforibozyltransferáza, vrátane Leschovho-Nyhanovho syndrómu
 - glukóza-6-fosfatáza, vrátane poruchy metabolizmu glykogénu
 - fosforibozylpyrofosfátsyntetáza
 - fosforibozylpyrofosfátamidotransferáza
 - adenínfosforibozyltransferáza

Alopurinol STADA je indikovaný na liečbu obličkových kameňov z 2,8-dihydroxyadenínu (2,8-DHA) súvisiacich s nedostatočnou aktivitou adenínfosforibozyltransferázy.

Alopurinol STADA je indikovaný na liečbu rekurentných zmiešaných kalcium-oxalátových obličkových kameňov za prítomnosti súbežnej hyperurikozúrie, ak zlyhali opatrenia zahŕňajúce príjem tekutín, diétne a podobné opatrenia.

Deti a dospievajúci vo veku od 15 rokov

- sekundárna hyperurikémia rôzneho pôvodu
- nefropatia spôsobená kyselinou močovou v priebehu liečby leukémie
- dedičné poruchy deficitu enzýmov, Leschov-Nyhanov syndróm (čiastočný alebo celkový deficit hypoxantín-guanínfosforibozyltransferázy) a deficit adenínfosforibozyltransferázy.

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 alopurinolu denne pri miernych stavoch
300 až 600 mg alopurinolu denne pri stredne závažných stavoch
700 až 900 mg alopurinolu denne pri závažných stavoch

Ak sa vyžaduje dávkovanie v mg/kg telesnej hmotnosti, má sa užiť dávka 2 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Odporúčania týkajúce sa monitorovania

Dávka sa má upraviť na základe monitorovania koncentrácií urátov v sére a koncentrácií urátov/kyseliny močovej v moči v pravidelných intervaloch.

Osobitné populácie

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 alopurinolu a/alebo jeho metabolitov s následným predĺžením plazmatických polčasov. Nasledujúci dávkovací režim môže slúžiť ako usmernenie pre dospelých:

Klírens kreatinínu (normálna hodnota od 60 do 120 ml/min)	Dávkovanie pri zníženej funkcii obličiek
---	--

> 20 ml/min	bežná dávka
10 až 20 ml/min	100 až 200 mg denne
< 10 ml/min	100 mg/deň alebo dlhšie dávkovacie intervaly

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 alopurinolu 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 Alopurinolu STADA. Je dôležité zabezpečiť dostatočnú hydratáciu na udržanie optimálnej diurézy a pokúsiť sa alkalizovať moč za účelom zvýšenia rozpustnosti močových urátov/kyseliny močovej. Dávkovanie alopurinolu 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 ukladania xantínu a/alebo oxypurinolu, čo komplikuje klinický stav. Pozri tiež časti 4.5 a 4.8.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci mladší ako 15 rokov: 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti, maximálne 400 mg denne rozdelených do troch dávok. Užitie u detí je zriedkavo indikované okrem malígnych stavov (najmä leukémia) a niektorých enzymatických porúch, ako je napr. Leschov-Nyhanov syndróm.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa odporúčajú užívať perorálne po jedle na zvýšenie gastrointestinálnej tolerancie. Na zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov sa majú denné dávky vyššie ako 300 mg alopurinolu podávať v rozdelených dávkach, pričom žiadna z nich nemá presiahnuť 300 mg alopurinolu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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 hypersenzitívneho syndrómu 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 opatnosťou.

Odporúča sa upraviť existujúcu hyperurikémiu a/alebo hyperurikozúriu pomocou alopurinolu pred začiatkom cytotoxickej liečby. Je dôležité zabezpečiť dostatočnú hydratáciu na udržanie optimálnej diurézy a pokúsiť sa o alkalizáciu moču za účelom zvýšenia rozpustnosti močových urátov/kyseliny močovej.

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

Asymptomatická hyperurikémia

Asymptomatická hyperurikémia sa sama o sebe vo všeobecnosti nepovažuje za indikáciu užívania alopurinolu. Úprava príjmu tekutín a stravy spolu s liečbou primárnej príčiny môže stav napraviť.

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 alopurinolom môže dôjsť k vyvolaniu záchvatu dnavej artritídy rovnako ako pri liečbe urikozurikami. 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 akútnemu záchvatu, má sa pokračovať v liečbe rovnakými dávkami a zároveň liečiť akútny záchvat vhodným antiflogistikom.

Ukladanie xantínu

Pri stavoch, keď 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 alopurinolom 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 štúdii boli pozorované zvýšené hladiny TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$). Pri podávaní alopurinolu pacientom so zmenenou funkciou štítnej žľazy je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky

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

Navyše pre Alopurinol STADA 300 mg tablety

Tento liek obsahuje farbivo pomarančovo žltá. Môže spôsobiť alergické reakcie

4.5 Liekové a iné interakcie

6-merkaptopurín a azatioprin

Azatioprin je metabolizovaný na 6-merkaptopurín, ktorý je inaktivovaný pôsobením xantínoxidázy. Ak sa 6-merkaptopurín alebo azatioprin podáva súbežne s alopurinolom, inhibítorom xantínoxidázy, inhibícia xantínoxidázy predĺži ich účinok. Koncentrácie 6-merkaptopurínu alebo azatioprínu 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 azatioprínu 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 (adenínarabinozid)

Dôkazy nasvedčujú, že plazmatický polčas vidarabínu je za prítomnosti alopurinolu predĺžený. Ak sa tieto dve liečivá podávajú súbežne, 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 urikozurickou aktivitou, ako je probenecid alebo vysoké dávky salicylátu, zrýchliť vylučovanie oxypurinolu. To môže znížiť terapeutickú účinnosť alopurinolu, avšak význam tohto javu musí byť posúdený prípad od prípadu.

Chlórpropamid

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

Kumarínové antikoagulanciá

Existujú zriedkavé hlásenia o zvýšenom účinku warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií pri súbežnom 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, u ktorých sa začína liečba alopurinolom alebo sa zvyšuje jeho dávka, sa majú monitorovať hladiny teofylínu.

Ampicilín/amoxicilín

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

Cytostatiká

Pri súbežnom podávaní alopurinolu a cytostatík, (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylhalogenidy) dochádza ku krvným dyskráziám častejšie, než keď sú tieto liečivá podávané samostatne.

Preto má byť v pravidelných intervaloch monitorovaný krvný obraz.

Cyklosporín

Hlásenia naznačujú, že Počas súbežnej liečby alopurinolom môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie cyklosporínu.

Pri súbežnom podávaní týchto liečiv je potrebné zvážiť možnosť zosilnenej toxicity cyklosporínu.

Didanozín

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

Diuretiká

Boli hlásené interakcie medzi alopurinolom a furosemidom, ktoré viedli k zvýšeniu koncentrácie urátu v sére a plazmatickú koncentráciu oxyypurinolu.

Zvýšené riziko hypersenzitivity bolo hlásené pri podávaní alopurinolu s diuretikami, najmä tiazidovými, obzvlášť pri poruche funkcie obličiek.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (*angiotensin converting enzyme*, ACE)

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

Hydroxid hlinitý

Ak sa súbežne 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 počas gravidity u ľudí, aj keď sa používa už mnoho rokov bez akýchkoľvek zjavných nepriaznivých následkov. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách preukázali teratogénny účinok v jednej štúdii (pozri časť 5.3).

Počas gravidity sa má alopurinol užívať iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, alebo ak choroba sama o sebe prináša riziko pre matku alebo nenarodené dieťa.

Dojčenie

Alopurinol a jeho metabolit oxypurinol sa vylučujú do ľudského mlieka. V materskom mlieku žien užívajúcich alopurinol v dávke 300 mg/deň sa preukázali 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.

Fertilita

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o účinku alopurinolu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alopurinol STADA má mierny vplyv na schopnosť 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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť 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.

Tabuľka 1 Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Furunkul.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza ¹ , granulocytóza, aplastická anémia ¹ , trombocytopénia ¹ , leukopénia, leukocytóza, eozinofília, čistá aplázia červených krviniek.
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita ² .
	Veľmi zriedkavé	Angioimunoblastický T-lymfóm ³ , anafylaktická reakcia.
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Diabetes mellitus, Hyperlipidémia.
Psychiatrické poruchy	Veľmi zriedkavé	Depresia.
Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	Kóma, paralýza, ataxia, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia.
	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 ⁴ , nauzea ⁴ , hnačka.
	Veľmi zriedkavé	Hemateméza, steatorea, stomatitída, zmena vyprázdňovacích návykov
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Abnormálne testy pečeňových funkcií ⁵ .
	Zriedkavé	Hepatitída (vrátane nekrózy pečene a granulomatóznej hepatitidy) ⁵ .
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka.
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ⁶ .

	Veľmi zriedkavé	Angioedém ⁷ , výsyp zapríčinený liekom, alopécia, zmeny sfarbenia vlasov.
	Neznáme	Lichenoidná reakcia na lieky
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Bolesť svalov.
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Urolitiáza ,
	Veľmi zriedkavé	Hematúria, azotémia.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	Mužská neplodnosť, erektilná dysfunkcia, gynekomastia.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé	Edém, malátnosť, asténia, pyrexia ⁸ .
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina tyreotropného hormónu v krvi ⁹ .

1. Veľmi zriedkavo bola hlásená trombocytopénia, agranulocytóza a aplastická anémia, najmä u osôb s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, čo potvrdzuje potrebu osobitnej starostlivosti o túto skupinu pacientov.
2. V rôznych kombináciách sa môže objaviť oneskorená multiorgánová hypersenzitívna reakcia (známa ako hypersenzitívny syndróm alebo syndróm DRESS) s horúčkou, vyrážkou, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepato-splenomegáliou, abnormálnymi pečňovými testami a fenoménom miznúcich žľazovodov (deštrukcia a miznutie intrahepatálnych žľazovodov). 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 reakciách 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 nauzea 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 prejaviť ako svrbivá, makulopapulárna, niekedy šupinatejúca alebo purpurová 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 hypersenzitivite (pozri časť 4.8 Poruchy imunitného systému). Ak nie je možné vylúčiť SJS/TEN alebo iné závažné hypersenzitívne reakcie, neužívajte 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 hypotyreoidizmus.

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, čo nemá žiadne nežiaduce účinky, pokiaľ neovplyvňuje súbežne podávané lieky, najmä 6-merkaptopurín a/alebo azatioprín. Dostatočná hydratácia na udržanie optimálnej diurézy podporuje 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 koncentrácie alopurinolu sa všeobecne vyskytujú približne 1,5 hodiny po perorálnom podaní alopurinolu, ale rýchlo klesajú a po 6 hodinách sú takmer nedetekovateľné. Maximálne plazmatické koncentrácie oxypurinolu sa zvyčajne objavujú po 3-5 hodinách po perorálnom podaní alopurinolu a pretrvávajú podstatne dlhšie.

Distribúcia

Alopurinol sa viaže na plazmatické proteíny len zanedbateľne, a preto sa nepredpokladá, že by zmeny vo väzbe na proteíny významne ovplyvňovali 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 % užitého 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* nitrozslúčeniny 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

Pri myšiach a potkanoch 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 štúdii 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 spôsoboval embryotoxicitu, bez toho, aby tiež spôsoboval toxicitu pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukuričný škrob, predželatinovaný
laktóza, monohydrát
krospovidón
povidón
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Navyše pre Alopurinol STADA 300 mg tablety
pomarančovo žltá (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

Alopurinol STADA 100 mg tablety
PVC/Al blister obsahujúci 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet.

Alopurinol STADA 200 mg tablety
PVC/Al blister obsahujúci 28, 30, 90 a 100 tabliet.

Alopurinol STADA 300 mg tablety
PVC/Al blister obsahujúci 20, 28, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Alopurinol STADA 100 mg tablety: 29/0203/26-S
Alopurinol STADA 200 mg tablety: 29/0204/26-S
Alopurinol STADA 300 mg tablety: 29/0205/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026