

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alopurinol Sandoz 100 mg
Alopurinol Sandoz 300 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Alopurinol Sandoz 100 mg
Každá tableta obsahuje 100 mg alopurinolu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 35 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Alopurinol Sandoz 300 mg
Každá tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 106 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Alopurinol Sandoz 100 mg

Biela až takmer biela, plochá tableta cylindrického tvaru s deliacou ryhou. Tableta má vyrazené „I“ a „56“ na jednotlivých poloviciach strany s deliacou ryhou a na druhej strane je bez označenia. Priemer tablety: približne 8 mm.

Alopurinol Sandoz 300 mg

Biela až takmer biela, plochá tableta cylindrického tvaru s deliacou ryhou. Tableta má vyrazené „I“ a „57“ na jednotlivých poloviciach strany s deliacou ryhou a na druhej strane je bez označenia. Priemer tablety: približne 11 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

- Všetky formy hyperurikémie, ktoré nie je možné kontrolovať diétou, vrátane sekundárnej hyperurikémie rôzneho pôvodu a klinických komplikácií hyperurikemického stavu, najmä manifestnej dny, urátovej nefropatie a na rozpúšťanie a prevenciu tvorby močových kameňov.

- Prevencia a liečba rekurentných kalcium-oxalátových kameňov spojených s hyperurikémiou, keď zlyhali pitný režim, diétne a podobné opatrenia.

Deti a dospievajúci

- Sekundárna hyperurikémia rôzneho pôvodu.
- Nefropatia spôsobená kyselinou močovou v priebehu liečby leukémie.
- Dedičné poruchy deficitu enzýmov, Leschov-Nyhanov syndróm (čiasťočný alebo celkový deficit hypoxantínguanínfosforibozyltransferázy [HGPRT]) a deficit adenínfosforibozyltransferázy [APRT].

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Alopurinol sa má zavádzať v nízkych dávkach, napr. 100 mg/deň, aby sa znížilo riziko nežiaducich reakcií, a zvyšovať by sa mal len v prípade neuspokojivej odpovede sérových urátov.

Pri nedostatočnej funkcii obličiek je potrebné postupovať mimoriadne opatrne (pozri *Porucha funkcie obličiek*).

Odporúča sa nasledujúci dávkovací režim:

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.

Ak je potrebná dávka v mg/kg telesnej hmotnosti, má sa užívať 2 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Pediatrická populácia

Alopurinol Sandoz 100 mg

Pediatrická populácia ≥ 15 kg telesnej hmotnosti

Alopurinol Sandoz 300 mg

Pediatrická populácia ≥ 45 kg telesnej hmotnosti

Deti mladšie ako 15 rokov: 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti/deň až do maximálnej dennej dávky 400 mg podanej v 3 rozdelených dávkach.

Použitie u detí je indikované zriedkavo, s výnimkou malígnych stavov (hlavne leukémie) a určitých metabolických porúch, ako je Leschov-Nyhanov syndróm.

Starší pacienti

Ak nie sú dostupné špecifické údaje má sa použiť najnižšia dávka, pri ktorej dochádza k uspokojivému zníženiu urátov. Zvláštna pozornosť sa má venovať odporúčaniu *Porucha funkcie obličiek a časť 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 polčasov v plazme.

Nasledujúci dávkovací režim môže poskytnúť návod na úpravu dávkovania pri poruchách funkcie obličiek:

Klírens kreatinínu	Denná dávka
> 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
-------------	--

V prípade závažnej renálnej insuficiencie je vhodné použiť dávku menej ako 100 mg denne alebo podávať jednorazové dávky 100 mg dlhšie ako jeden deň.

Ak sú dostupné zariadenia na monitorovanie koncentrácií oxipurinolu v plazme, má sa dávka upraviť tak, aby sa udržali koncentrácie oxipurinolu v plazme pod 100 mikromolov/liter (15,2 mg/liter).

Alopurinol a jeho metabolity sa odstraňujú dialýzou obličiek. Ak je potrebná dialýza dva- až trikrát týždenne, má sa zvážiť alternatívna dávkovacia schéma 300-400 mg Alopurinolu Sandoz hneď po každej dialýze a bez ďalšej liečby medzi dialýzami.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa majú znížiť dávky. Počas úvodnej liečby sa odporúča pravidelne vykonávať testy funkcie pečene.

Liečba stavov zvýšenej tvorby urátov, napr. neoplázia, Leschov-Nyhanov syndróm

Pred začiatkom cytotoxickej liečby sa odporúča upraviť existujúcu hyperurikémiu a/alebo hyperurikozúriu Alopurinolom Sandoz. Je dôležité zaistiť adekvátnu hydratáciu, aby sa udržala optimálna diuréza a pokúsiť sa alkalizovať moč, aby sa zvýšila rozpustnosť urátov/kyseliny močovej v moči. Dávka Alopurinolu Sandoz má byť najnižšia možná podľa odporúčanej dávkovacej schémy.

Ak urátová nefropatia alebo iná patológia zhoršujú renálnu funkciu, má sa postupovať podľa odporúčaní v *Porucha funkcie obličiek*.

Vyššie uvedené kroky môžu znížiť riziko usádzania xantínu a/alebo oxipurinolu komplikujúce klinickú situáciu. Pozri tiež časti 4.5 a 4.8.

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.

Spôsob podávania

Alopurinol Sandoz sa užíva perorálne jedenkrát denne po jedle. Režim s rozdelenými dávkami je vhodný, ak denná dávka presiahne 300 mg a je zjavná gastrointestinálna intolerancia.

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

Syndróm precitlivenosti, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Hypersenzitívne reakcie na alopurinol sa môžu prejavovať mnohými rôznymi spôsobmi, vrátane makulopapulárneho exantému, syndrómu precitlivenosti (známy tiež ako DRESS) a SJS/TEN. Tieto reakcie sú klinické diagnózy a sú rozpoznávané podľa klinických príznakov. Keď sa takéto reakcie objavia kedykoľvek v priebehu liečby, alopurinol sa musí okamžite vysadiť. V prípade syndrómu precitlivenosti a SJS/TEN nesmie byť pacientovi alopurinol už nikdy znovu podaný. Pri vzniku hypersenzitívnych kožných reakcií môže byť prínosom podanie kortikosteroidov.

Alela HLA-B*5801

Dokázalo sa, že prítomnosť alely HLA-B*5801 je spojená s rizikom vzniku syndrómu hypersenzitivity a SJS/TEN po podaní alopurinolu. Frekvencia výskytu alely HLA-B*5801 sa výrazne odlišuje podľa

etnických skupín: u čínskej populácie (národnosť Han) až 20 %, u thajskej populácie 8-15%, u kórejskej populácie asi 12 % a u japonskej a európskej populácie 1-2 %.

Má sa zväžiť skríning HLA-B*5801 pred začatím liečby s alopurinolom u podskupín pacientov, kde je známa vysoká prevalencia tejto alely. Chronické ochorenie obličiek môže u týchto pacientov dodatočne zvyšovať riziká. V prípade že nie je dostupná genotypizácia HLA-B*5801 pre čínskych (národnosť Han), thajských a kórejských pacientov, pred liečbou sa majú dôkladne posúdiť prínosy a prevýšiť možné vyššie riziká. Použitie genotypizácie sa nestanovilo pri iných populáciách pacientov. Ak je známa skutočnosť, že pacient je nositeľom alely HLA-B*5801, obzvlášť pacientom z Číny (národnosť Han), Thajska a Kórey, sa má alopurinol podávať iba v prípade, že neexistujú iné rozumné terapeutické možnosti a očakávaný prínos liečby prevýši riziká. V takomto prípade je potrebné mimoriadne pozorne sledovať možné prejavy syndrómu hypersenzitivity alebo SJS/TEN a je potrebné informovať pacienta o nutnosti okamžite ukončiť liečbu, keď sa objavia prvé príznaky. U pacientov bez prítomnosti alely HLA-B*58:01 je stále nízke riziko výskytu SJS/TEN.

SJS/TEN sa môže vyskytnúť aj u pacientov s negatívnym nálezom alely HLA-B*5801 bez ohľadu na ich etnický pôvod.

Chronická porucha funkcie obličiek

Chronická porucha funkcie obličiek a súbežné užívanie diuretík, najmä tiazidov, boli spájané so zvýšeným rizikom alopurinolom indukovaného SJS/TEN syndrómu a ďalších závažných hypersenzitívnych reakcií.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa majú podávať nižšie dávky. (Pozri časť 4.2). U pacientov s liečenou hypertenziou alebo srdcovou insuficienciou, napr. s diuretikami alebo ACE inhibítormi, sa môžu vyskytnúť súbežné poruchy funkcie obličiek a alopurinol sa má podávať s opatnosťou v tejto skupine.

Vo všeobecnosti samotná asymptomatická hyperurikémia nie je indikáciou na použitie alopurinolu. Úprava pitného a diétného režimu spojená s liečbou základného ochorenia môžu upraviť stav pacienta.

Akútny záchvat dny

Liečba alopurinolom sa nesmie začať, ak úplne neodoznie akútny záchvat dny, keďže sa môžu vyvolať ďalšie záchvaty.

V začiatkových štádiách liečby Alopurinolom Sandoz, môže toto urikozurikum vyvolať akútny záchvat dnavej artritídy. Odporúča sa preto začať s profylaxiou vhodnými protizápalovými liečivami alebo kolchicínom minimálne v priebehu jedného mesiaca. Podrobné informácie o zodpovedajúcej dávke, opatreniach a upozorneniach sa majú naštudovať v odbornej literatúre.

Ak sa u pacientov liečených alopurinolom rozvinú akútne záchvaty, liečba má pokračovať s rovnakou dávkou, kým je akútny záchvat liečený náležitým protizápalovým liečivom.

Ukladanie xantínu

Pri stavoch, keď je rýchlosť tvorby urátov výrazne zvýšená (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm) môže v zriedkavých prípadoch celková koncentrácia xantínu v moči stúpať v takej miere, že sa ukladá v močových cestách. Riziko je možné minimalizovať adekvátnou hydratáciou, aby sa zaistilo optimálne zriedenie moču.

Upchatie močových ciest obličkovými kameňmi

Adekvátna liečba Alopurinolom Sandoz vedie k rozpúšťaniu veľkých obličkových kameňov spôsobených kyselinou močovou s možným upchatím močovodu.

Pri liečbe obličkovej dny a kameňov z kyseliny močovej musí byť objem vyprodukovaného moču minimálne 2 litre za deň a pH moču sa má udržať v rozpätí 6,4 – 6,8.

Ochorenia štítnej žľazy

U pacientov na dlhodobej liečbe alopurinolom (5,8%) boli v rámci dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdie pozorované zvýšené hladiny TSH ($>5,5 \mu\text{U/ml}$). Je potrebná opatrnosť, ak je alopurinol používaný u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu alopurinolu so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože boli hlásené fatálne prípady (pozri časť 4.5).

Alopurinol Sandoz obsahuje laktózu.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytostatiká

Pri podávaní alopurinolu a cytostatík (napr. cyklofosamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylhalogenidy) sa častejšie vyskytujú dyskrázie krvi v porovnaní so samostatným podávaním týchto liečiv. Z tohto dôvodu sa má v pravidelných intervaloch monitorovať krvný obraz.

Hydroxid hlinitý

Pri súbežnom podávaní hydroxidu hlinitého sa môže oslabiť účinok alopurinolu. Medzi týmito dvoma liekmi má byť minimálne 3 hodinový časový odstup.

6-merkaptopurín a azatioprín

Azatioprín sa metabolizuje na 6-merkaptopurín, ktorý je inaktívovaný pôsobením xantínoxidázy. Ak sa 6-merkaptopurín alebo azatioprín podávajú 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)

Preukázalo sa, že plazmatický polčas vidarabínu je zvýšený v prítomnosti alopurinolu. Ak sa tieto liečivá používajú súbežne je potrebné dôkladné pozorovanie, aby sa rozpoznali zosilnené toxické účinky.

Salicyláty a urikozuriká

Oxipurinol, hlavný metabolit alopurinolu, ktorý je terapeuticky aktívny, sa vylučuje močom podobne ako uráty. Lieky s urikozurickým účinkom, ako sú probenecid alebo vysoké dávky salicylátov, môžu preto zrýchliť vylučovanie oxipurinolu. To môže viesť k oslabeniu terapeutického účinku alopurinolu, ale význam týchto zistení sa má v individuálnych prípadoch prehodnotiť.

Chlórpropamid

Ak sa alopurinol podáva súbežne s chlórpropamidom pri slabej renálnej funkcii môže byť zvýšené riziko predĺženého hypoglykemického účinku, pretože alopurinol a chlórpropamid si konkurujú pri exkrécii v renálnych tubuloch.

Kumarínové antikoagulancia

Zriedkavo boli hlásené zosilnené účinky warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií pri súbežnom podávaní s alopurinolom. Všetci pacienti liečení antikoagulanciami musia byť pozorne sledovaní.

Fenytoín

Alopurinol môže inhibovať oxidáciu fenytoínu v pečeni, ale klinický význam nebol dokázaný.

Teofylín

Pozorovala sa inhibícia metabolizmu teofylínu. Mechanizmus interakcie je možné vysvetliť prítomnosťou xantínooxidázy pri biotransformácii teofylínu u ľudí. U pacientov na začiatku liečby alopurinolom alebo pri zvyšovaní dávky sa majú monitorovať hladiny teofylínu.

Ampicilín/amoxicilín

U pacientov liečených súbežne ampicilínom alebo amoxicilínom a alopurinolom sa pozoroval zvýšený výskyt kožnej vyrážky v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali žiadny z liekov. Príčina týchto súvislostí nebola zistená. Napriek tomu sa odporúča u pacientom liečených alopurinolom použiť alternatívy ampicilínu a amoxicilínu, ak je to možné.

Cyklosporín

V hláseniach sa ukázalo, že počas súbežnej liečby alopurinolom sa zvýšili koncentrácie cyklosporínu v plazme. Pri súbežnej liečbe týmito liekmi sa má zvážiť riziko zvýšenej toxicity cyklosporínu.

Didanozín

U zdravých dobrovoľníkov a pacientov s HIV užívajúcich didanozín boli maximálne koncentrácie C_{max} didanozínu v plazme a hodnoty AUC pri súbežnej liečbe alopurinolom (300 mg denne) približne dvojnásobné bez vplyvu na terminálny polčas. Súbežná liečba týmito dvoma liekmi sa vo všeobecnosti neodporúča. Ak je súbežná liečba nevyhnutná, môže byť potrebné zníženie dávky didanozínu a pacienti majú byť pozorne sledovaní.

Diuretiká

Hlásili sa interakcie medzi alopurinolom a furosemidom, ktoré viedli k zvýšeným koncentráciám urátov v sére a oxipurinolu v plazme. Zvýšené riziko hypersenzitivity bolo hlásené, keď sa alopurinol podával s diuretikami, najmä tiazidmi, hlavne u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Pacienti musia byť starostlivo monitorovaní a na základe výsledkov testu funkcie obličiek a klinického vývoja pacienta môže byť potrebné prispôsobiť dávku alopurinolu (pozri časť 4.2).

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítory)

Zvýšené riziko hypersenzitivity sa hlásilo, keď sa alopurinol podával s ACE inhibítormi, hlavne u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže zvýšiť pravdepodobnosť leukopénie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Kaptopril

Súbežnou liečbou alopurinolom a kaptoprilom sa môže zvýšiť riziko kožných reakcií, najmä v prípadoch chronického zlyhávania obličiek.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti alopurinolu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie toxicity na zvieratách preukázali protikladné výsledky (pozri časť 5.3).

Použitie v tehotenstve je možné len v prípade, že neexistuje bezpečnejšia alternatíva, a keď samotné ochorenie predstavuje riziká pre matku alebo nenarodené dieťa.

Dojčenie

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol prechádzajú do ľudského mlieka. Neodporúča sa používanie alopurinolu počas dojčenia.

V materskom mlieku od žien užívajúcich alopurinol 300 mg/deň boli zistené koncentrácie alopurinolu 1,4 mg/liter a oxipurinolu 53,7 mg/liter. Nie sú však dostupné žiadne údaje o účinkoch alopurinolu alebo jeho metabolitov na dojčené dieťa.

Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku sa musí buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečba alopurinolom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže u pacientov liečených alopurinolom boli hlásené nežiaduce reakcie, ako sú vertigo, somnolencia a ataxia, pacienti majú byť opatrní pri vedení vozidiel, obsluhu strojov alebo zúčastňovaní sa na nebezpečných činnostiach, ak si nie sú istí, že alopurinol nežiaduco neovplyvňuje ich výkon.

4.8 Nežiaduce účinky

Tento liek nemá súčasnú formu klinickej dokumentácie, ktorú by bolo možné použiť na presné určenie frekvencie nežiaducich účinkov. Incidencia nežiaducich účinkov môže byť rozdielna v závislosti od podanej dávky a tiež pri súbežnej liečbe s inými liečivami.

Nežiaduce reakcie sú pridelené odhadom do jednotlivých skupín frekvencií uvedených nižšie: pre väčšinu nežiaducich reakcií nie sú dostupné dostatočné údaje na uvedenie incidence. Nežiaduce reakcie hlásené pri sledovaní lieku po uvedení na trh boli zaradené ako zriedkavé alebo veľmi zriedkavé. Na klasifikáciu frekvencií výskytu bola použitá nasledujúca konvencia:

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)

Incidenca nežiaducich reakcií je vyššia u pacientov s poruchami funkcie obličiek a/alebo pečene.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky		
Trieda 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	angioimunoblastová lymfadenopatia 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 insomnia somnolencia bolesť hlavy dysgeúzia
	neznáme	aseptická meningitída
Poruchy oka	veľmi zriedkavé	katarakta poruchy videnia makulopatia
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi zriedkavé	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi zriedkavé	angína pectoris bradykardia
Poruchy ciev	veľmi zriedkavé	hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho Traktu	menej časté	vracanie ⁴ nauzea ⁴ hnačka
	veľmi zriedkavé	hemateméza steatorea stomatitída zmena v činnosti čriev
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	abnormálne výsledky pečeňových testov ⁵
	zriedkavé	hepatitída (vrátane nekrózy pečene a granulomatóznej hepatitídy) ⁵
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka
	zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza ⁶
	veľmi zriedkavé	angioedém ⁷ lieková vyrážka alopécia zmeny zafarbenia 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	neplodnosť u mužov erektilná dysfunkcia gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi zriedkavé	edém celkový pocit choroby asténia pyrexia ⁸

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi ⁹
----------------------------------	-------	---

¹ Veľmi zriedkavo boli hlásené trombocytopénia, agranulocytóza a aplastická anémia, obzvlášť u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, čo posilňuje potrebu mimoriadnej opatrnosti pri tejto skupine pacientov.

² Kombináciou rôznych prejavov môže vzniknúť oneskorená multiorgánová reakcia z precitlivenosti (známa ako hypersenzitívny syndróm alebo DRESS). Prejavuje sa horúčkou, vyrážkou, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepato-splenomegáliou, abnormálnymi pečňovými testami a fenoménom miznúcich žľčovodov (deštrukcia alebo miznutie intrahepatálnych žľčovodov). Môžu byť postihnuté aj ďalšie orgány (napr. pečeň, pľúca, obličky, pankreas, myokard a hrubé črevo). Tieto reakcie sa môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. V takomto prípade sa musí alopurinol OKAMŽITE vysadiť a liečbu UŽ NIKDY ZNOVA NEZAČAŤ.

U pacientov s hypersenzitívnym syndrómom a SJS/TEN by sa liečba už nemala znovu zahájiť. Pri zvládaní hypersenzitívnych kožných reakcií môžu byť prínosom kortikosteroidy. Pri generalizovaných hypersenzitívnych reakciách boli zvyčajne prítomné aj poruchy funkcie pečene a/alebo obličiek, a to zvlášť pri fatálnych prípadoch.

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 Najčastejšími reakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby sú kožné reakcie, vo forme vyrážok, makulopapúl, niekedy so šupinami, niekedy vo forme purpury a zriedkavo dochádza k odlupovaniu kože, ako napr. Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). Ak sa vyskytnú takéto reakcie, alopurinol sa má OKAMŽITE vysadiť. Riziko SJS a TEN alebo iných závažných hypersenzitívnych reakcií je najvyššie počas prvých týždňov liečby. Najlepšie výsledky v liečbe týchto reakcií sa dosiahnu pri včasnej diagnostike a okamžitom vysadení akéhokoľvek podozrivého lieku. Po zotavení sa z miernych reakcií je možné podľa potreby liečbu alopurinolom opäť začať v nízkych dávkach (napr. 50 mg/deň) a tieto postupne zvyšovať. Dokázalo sa, že prítomnosť alely HLA-B*5801 je spojená s rizikom vzniku hypersenzitívneho syndrómu súvisiaceho s alopurinolom a SJS/TEN. Pri rozhodovaní o liečbe alopurinolom sa použitie genotypizácie ako skríningového nástroja nepreukázalo. Ak sa opäť vyskytne vyrážka, liečba alopurinolom sa má DEFINITÍVNE UKONČIŤ, keďže môže dôjsť k závažnejšej hypersenzitivite (pozri Poruchy imunitného systému). Ak nie je možné SJS/TEN alebo iné závažné hypersenzitívne reakcie zvládnuť, NIKDY nezačínajte opakovane liečbu alopurinolom kvôli riziku závažných alebo dokonca fatálnych reakcií. Klinická diagnóza SJS/TEN alebo iných závažných hypersenzitívnych reakcií sú základom pre rozhodovanie.

⁷ Bol hlásený angioedém s prejavmi a príznakmi generalizovanej hypersenzitívnej reakcie.

⁸ Bola pozorovaná horúčka s prejavmi a príznakmi viacerých generalizovaných hypersenzitívnych reakcií vyvolaných alopurinolom alebo bez nich (pozri Poruchy imunitného systému).

⁹ Nebolo hlásené, že by mal výskyt zvýšenej hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (*thyroid stimulating hormone*, TSH) v relevantných štúdiách vplyv na hladinu voľného T4 alebo že by hladiny TSH naznačovali subklinickú hypotyreózu.

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

Po užití dávky do 22,5 g alopurinolu neboli hlásené nežiaduce reakcie. Po užití 20 g alopurinolu boli u pacientov hlásené príznaky a prejavy zahŕňajúce nauzeu, vracanie, hnačku a závraty.

Po bežných podporných opatreniach došlo k zotaveniu.

Liečba

Rozsiahla absorpcia Alopurinolu Sandoz môže viesť k významnej inhibícii aktivity xantínoxidázy, čo má za následok očakávané účinky, ak nedochádza k interakcii so súbežne podávanými liekmi, najmä so 6-merkaptopurínom a/alebo azatioprinom.

Adekvátna hydratácia na udržanie optimálnej diurézy zvýši exkréciu alopurinolu a jeho metabolitov. Ak je to nevyhnutné, môže sa použiť hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká, liečivá potlačujúce tvorbu kyseliny močovej

ATC kód: M04AA01.

Alopurinol je inhibítor enzýmu xantínoxidázy. Alopurinol a jeho hlavný metabolit oxipurinol znižuje koncentráciu kyseliny močovej v plazme a moči inhibíciou enzýmu xantínoxidázy. Xantínoxidáza katalyzuje oxidáciu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú. Okrem inhibície katabolizmu purínov dochádza od začiatku u niektorých, ale nie všetkých pacientov s hyperurikémiou, k oslabeniu biosyntézy purínov prostredníctvom spätnej inhibície hypoxantínguanínfosforibozyltransferázy. Ďalšími metabolitmi alopurinolu sú alopurinolribozid a oxipurinol-7-ribozid.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Alopurinol je po perorálnom podaní aktívny a rýchlo sa absorbuje v gastrointestinálnom trakte.

V štúdiách bol alopurinol zistený v krvi 30-60 minút po podaní dávky. Odhad biologickej dostupnosti sa pohybuje medzi 67% až 90%. Vo všeobecnosti sa maximálne koncentrácie alopurinolu v plazme dosiahnu po približne 1,5 hodine po perorálnom podaní alopurinolu, ale prudko klesajú, a po 6 hodinách sú ťažko detekovateľné. Maximálne koncentrácie oxipurinu sa obvykle dosiahnu po 3-5 hodinách po perorálnom podaní alopurinolu a sú oveľa dlhšie udržateľné.

Distribúcia

Alopurinol sa v bezvýznamnej miere viaže na bielkoviny v plazme, a preto sa nepredpokladá, že by zmeny vo väzbovosti bielkovín významne ovplyvnili klírens. Zdanlivý distribučný objem alopurinolu je približne 1,6 litra/kg, čo naznačuje relatívne rozsiahlu absorpciu v tkanivách. U ľudí boli zaznamenané koncentrácie alopurinolu v tkanivách, ale je pravdepodobné, že alopurinol a oxipurinol sa budú nachádzať v maximálnych koncentráciách v pečeni a sliznici čreva, kde je silný účinok xantínoxidázy.

Biotransformácia

Približne 20% požitého alopurinolu sa vylučuje stolicou. Alopurinol sa vylučuje prevažne metabolickou konverziou na oxipurinol pomocou xantínoxidázy a aldehydoxidázy. Menej ako 10% alopurinolu sa v nezmenenej forme vylučuje močom. Biologický polčas alopurinolu v plazme je približne 1 až 2 hodiny.

Oxipurinol je slabší inhibítor xantínoxidázy ako alopurinol, ale biologický polčas oxipurinolu v plazme je oveľa dlhší. U mužov je odhadované rozpätie od 13 do 30 hodín. Účinná inhibícia xantínoxidázy sa preto udrží počas 24 hodín po jednorazovej dennej dávke alopurinolu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa oxipurinol postupne kumuluje, kým sa nedosiahne rovnovážna koncentrácia oxipurinolu v plazme. Pacienti užívajúci 300 mg alopurinolu denne zvyčajne majú koncentrácie alopurinolu v plazme 5-10 mg/liter.

Eliminácia

Oxipurinol sa vylučuje v nezmenenej forme močom, ale má dlhý eliminačný polčas, keďže prechádza tubulárnou resorpciou. Boli hlásené hodnoty polčasu eliminácie od 13,6 hodín až 29 hodín. Veľké rozpätie hodnôt je možné pripísať rozdielom v dizajne štúdií a/alebo v klírense kreatinínu pacientov.

Farmakokinetika pri poruchách funkcie obličiek

Klírens alopurinolu a oxipurinolu je značne znížený u pacientov so slabou funkciou obličiek, čo vedie pri dlhotrvajúcej liečbe k zvýšeným koncentráciám v plazme. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a s klírensom kreatinínu medzi 10 a 20 ml/min boli zistené koncentrácie oxipurinolu v plazme približne 30 mg/liter po dlhodobej liečbe s 300 mg alopurinolu denne. To je približne koncentrácia, ktorú by bolo možné dosiahnuť dávkou 600 mg/deň u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je preto potrebné zníženie dávky alopurinolu.

Farmakokinetika u starších ľudí

Nepredpokladajú sa iné zmeny vo farmakokinetike liekov, ako v dôsledku poruchy funkcie obličiek (pozri *Farmakokinetika pri poškodení funkcie obličiek*).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teratogenita

V jednej štúdii na myšiach dostávajúcej intraperitoneálne dávky 50 alebo 100 mg/kg v 10. alebo 13. dni tehotenstva viedli k fetálnym abnormalitám, v podobnej štúdii na potkanoch v dávkach 120 mg/kg v 12. deň tehotenstva neboli ale pozorované žiadne abnormality. Rozsiahle štúdie s vysokými perorálnymi dávkami alopurinolu nevyvolali u myší do 100 mg/kg/deň, potkanov do 200 mg/kg/deň a králikov do 150 mg/kg/deň v 8.-16. deň tehotenstva žiadne teratogénne účinky.

V štúdiách *in vitro* študujúcich embryotoxicitu na kultúrach slinných žliaz plodov myší sa nepreukázala pravdepodobná embryotoxicita alopurinolu bez súbežnej toxicity u matky.

V štúdiách na zvieratách viedlo dlhodobé podávanie vysokých dávok alopurinolu k tvorbe xantínových usadenín (urolitiáza), čo malo za následok morfológické zmeny močových orgánov.

Karcinogenéza, mutagenéza

Cytogenetické štúdie ukazujú, že alopurinol nevyvoláva chromozómové abnormality v ľudských krvinkách *in vitro* v koncentráciách až do 100 mikrogramov/ml a *in vivo* v dávkach až do 600 mg/deň za obdobie s priemernou dĺžkou trvania 40 mesiacov.

Alopurinol nevytvára nitrozlúčeniny *in vitro* ani neovplyvňuje transformáciu lymfocytov *in vitro*.

Údaje z biochemických a iných cytologických vyšetrení výrazne naznačujú, že alopurinol nemá škodlivý vplyv na DNA v žiadnej fáze bunkového cyklu a nie je mutagénny.

Neboli zistené žiadne údaje potvrdzujúce karcinogénny potenciál u myší a potkanov, ktoré dostávali alopurinol počas doby až 2 rokov.

Neexistujú ďalšie predklinické údaje, ktoré by boli relevantné z pohľadu klinickej bezpečnosti okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že alopurinol môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
povidón
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

HDPE fľaša:

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alopurinol Sandoz 100 mg tablety

Blister: PVC/Al
Veľkosti balenia: 20, 30, 50, 60, 100 tabliet
30 x 1 tableta jednotlivá dávka

Fľaša: HDPE fľaša s PP uzáverom bezpečným pre deti alebo s PP uzáverom bez ochrany pred deťmi s odlupovacou fóliou.

Veľkosti balenia: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tabliet

Alopurinol Sandoz 300 mg tablety

Blister: PVC/Al
Veľkosti balenia: 30, 60, 100 tabliet
30 x 1 tableta jednotlivá dávka

Fľaša: HDPE fľaša s PP uzáverom bezpečným pre deti

Veľkosti balenia: 100, 105, 125 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Alopurinol Sandoz 100 mg: 29/0299/16-S
Alopurinol Sandoz 300 mg: 29/0300/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júna 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026