

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Milurit 100 mg
Milurit 300 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Milurit 100 mg tablety

Každá tableta obsahuje 100 mg alopurinolu.

Milurit 300 mg tablety

Každá tableta obsahuje 300 mg alopurinolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Milurit 100 mg tablety

Každá 100 mg tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Milurit 100 mg tablety

Biela alebo takmer biela, okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami, so štylizovaným „E“ a značkou 351 na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Priemer tablety je približne 8 mm a výška je približne 2,9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Milurit 300 mg tablety

Biela alebo takmer biela, okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami, s nápisom „E 352“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Priemer tablety je približne 10 mm a výška je približne 4 mm. Deliacu ryhu 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 sa nedajú zvládnuť diétou, vrátane sekundárnej hyperurikémie rôzneho pôvodu a klinických komplikácií hyperurikemických stavov, najmä manifestnej dny, urátovej nefropatie a na rozpúšťanie a prevenciu tvorby kryštálov kyseliny močovej (obličkových kameňov).
- Liečba rekurentných zmiešaných kalcium-oxalátových kryštálov pri súbežnej hyperurikémii, ak zlyhali pitný režim, diétne a podobné opatrenia.

Deti a dospievajúci

- Sekundárna hyperurikémia rôzneho pôvodu.
- Nefropatia spôsobená kyselinou močovou v priebehu liečby leukémie.

- Dedičné poruchy enzýmovej deficiencie, Leschov-Nyhanov syndróm (čiastočný alebo úplný deficit hypoxantínguanínfosforibozyltransferázy) a deficit adenínfosforibozyltransferázy.

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 sa má len v prípade neuspokojivej odpovede sérových urátov. Pri nedostatočnej funkcii obličiek je potrebné postupovať mimoriadne opatrne (pozri *Porucha funkcie obličiek*).

Odporúčané dávkovanie pre všetky indikácie:

100 až 200 mg denne pri miernych stavoch,

300 až 600 mg denne pri stredne ťažkých stavoch,

700 až 900 mg denne pri ťažkých stavoch.

Ak sa vyžaduje dávkovanie na základe mg/kg telesnej hmotnosti, má sa použiť 2 až 10 mg alopurinolu na 1 kg telesnej hmotnosti za deň.

Pediatrická populácia

Deti vo veku od 3 do 15 rokov: odporúčaná dávka je 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti za deň až do maximálnej dávky 400 mg denne v 3 rozdelených dávkach. Použitie u detí je zriedkavo indikované, okrem malígnych ochorení (obzvlášť leukémia) a niektorých porúch enzýmov, ako napríklad Leschov-Nyhanov syndróm.

Tabletová farmaceutická forma sa neodporúča deťom do veku 3 rokov.

Starší ľudia

Keďže nie sú dostupné konkrétne údaje, treba použiť najnižšiu dávku, pri ktorej sa dosiahne uspokojivé zníženie urátov. Treba venovať zvláštnu pozornosť odporúčaniam, ktoré súvisia s poruchou funkcie obličiek a prípadmi uvedenými v časti 4.4.

Porucha funkcie obličiek

Keďže alopurinol a jeho metabolity sa vylučujú obličkami, porucha funkcie obličiek môže viesť k zadržiavaniu liečiva a/alebo jeho metabolitov s následným predĺžením plazmatických polčasov.

Pri ťažkej renálnej insuficiencii sa odporúča užívať menej ako 100 mg za deň alebo užívať jednotlivé dávky 100 mg v intervaloch dlhších ako jeden deň.

Nasledujúci dávkovací režim môže slúžiť ako návod na úpravu dávkovania pri insuficiencii obličiek:

Klírens kreatinínu:	Dávkovanie:
nad 20 ml/minútu	štandardná dávka
10 – 20 ml/minútu	100 – 200 mg denne
pod 10 ml/minútu	menej ako 100 mg denne alebo jednotlivé dávky 100 mg v intervaloch dlhších ako jeden deň

Ak je možné monitorovať plazmatické koncentrácie metabolitu oxipurinolu, treba upraviť dávkovanie tak, aby sa hladina oxipurinolu udržiavala pod úrovňou 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

Alopurinol a jeho metabolity sa vylučujú renálnou dialýzou. Ak je potrebné podstúpiť dialýzu dva až trikrát týždenne, treba zvážiť zmenu schémy dávkovania alopurinolu na 300 – 400 mg ihneď po každej dialýze, so žiadnou dávkou medzi dialýzami.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek treba byť obzvlášť obozretný pri súbežnom podávaní alopurinolu a tiazidových diuretik. Alopurinol sa má podávať v najnižších možných dávkach, pričom sa musí starostlivo monitorovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene treba použiť znížené dávky. Pravidelné vyšetrenia funkcie pečene sa odporúčajú v počiatočných štádiách liečby.

Liečba ochorení so zvýšenou tvorbou kyseliny močovej, napr. neoplázia, Leschov-Nyhanov syndróm
Odporúča sa upraviť existujúcu hyperurikémiu a/alebo hyperurikozúriu alopurinolom pred začatím cytotoxickej terapie. Treba zabezpečiť dostatočnú hydratáciu s cieľom udržať optimálnu diurézu a alkalizovať moč, aby sa zvýšila rozpustnosť kyseliny močovej/urátov v moči. Dávkovanie alopurinolu sa má pohybovať v nižšom rozpätí dávkovacej schémy.

Ak nefropatia spôsobená kyselinou močovou alebo iné ochorenia znižujú renálnu funkciu, treba dodržiavať odporúčania uvedené v časti *Porucha funkcie obličiek*.

Tieto kroky môžu znížiť riziko, že usadeniny xantínu a/alebo oxipurinolu budú komplikovať klinický stav (pozri tiež časti 4.5 a 4.8).

Odporúčania súvisiace s monitorovaním

Dávkovanie treba upraviť podľa pravidelne monitorovaných koncentrácií kyseliny močovej v sére a hladín kyseliny močovej/urátov v moči.

Odporúčania pre dávkovanie pri kožných reakciách

Ak sa objaví kožná reakcia, podávanie alopurinolu sa musí *okamžite* zastaviť. Po dôkladnom zvážení rizík sa po zotavení z miernych reakcií môže alopurinol opäť podávať v nízkej dávke (ako je 50 mg/deň). Potom sa dávka môže postupne zvyšovať a súčasne treba sledovať kožné reakcie a iné možné vedľajšie účinky. Ak sa vyrážka objaví znovu, treba alopurinol vysadiť *natrvalo*, vzhľadom na to, že sa môžu objaviť závažnejšie hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.8).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Milurit sa má užívať perorálne po jedle raz denne. Zvyčajne sa dobre znáša, obzvlášť po jedle. Ak denná dávka presiahne 300 mg a prejaví sa gastrointestinálna intolerancia, môže sa zvážiť rozdelený režim dávkovania.

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 súčasťou klinických diagnóz a sú rozpoznávané podľa klinických príznakov. Ak 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 (pozri časť 4.8 – *Poruchy imunitného systému a Poruchy kože a podkožného tkaniva*).

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 zvážiť 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. 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

U pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek a súbežným užívaním diuretík, najmä tiazidov, môže byť zvýšené riziko vzniku hypersenzitívnych reakcií, vrátane SJS/TEN súvisiacich s alopurinolom. Treba neustále dôkladne sledovať prejavy syndrómu precitlivenosti alebo SJS/TEN a pacienta informovať o nutnosti ukončiť liečbu ihneď a natrvalo, keď sa objavia prvé príznaky (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek treba použiť znížené dávky (pozri časť 4.2). Pacienti liečení na hypertenziu alebo srdcovú nedostatočnosť, napríklad diuretikami alebo ACE inhibítormi, môžu mať súbežnú poruchu funkcie obličiek, a preto v tejto skupine pacientov treba alopurinol používať opatrne.

Asymptomatická hyperurikémia

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

Akútne záchvaty dny

Liečba alopurinolom sa nesmie začať, pokiaľ akútny záchvat dny úplne neustúpi, keďže môže vyvolať ďalšie záchvaty.

Milurit, ako urikozurikum, môže v počiatočnom štádiu liečby vyvolať akútny záchvat dnavej artritídy. Preto sa odporúča profylaxia vhodnými protizápalovými liekmi alebo kolchicínom počas obdobia minimálne 1 mesiac. Príslušné informácie o dávkovaní a osobitných upozorneniach a opatreniach pri užívaní treba vyhľadať v literatúre.

Ak u pacienta užívajúceho alopurinol nastanú akútne záchvaty, treba pokračovať v liečbe podávaním rovnakých dávok, pričom akútny záchvat sa lieči vhodným protizápalovým liekom.

Azatioprín a 6-merkaptopurín

Alopurinol sa smie predpísať pacientom liečeným azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom, iba ak sa dávka týchto liekov zníži na 25 % pôvodne predpísanej dávky (pozri časť 4.5).

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

Ukladanie xantínu

V prípade výraznej zvýšenej rýchlosti tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm) sa môže absolútna koncentrácia xantínu v moči v zriedkavých prípadoch zvýšiť natoľko, že sa môže začať ukladať v močových cestách. Toto riziko sa dá minimalizovať dostatočnou hydratáciou, aby sa dosiahlo optimálne zriedenie moču.

Zakliesnenie obličkových kameňov kyseliny močovej

Adekvátna liečba Miluritom vedie k rozpusteniu veľkých močových kameňov tvorených kyselinou močovou v obličkovej panvičke, len s malým rizikom ich zakliesnenia v močovode.

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.

Hemochromatóza

Pri liečbe dny alopurinol primárne pôsobí ako inhibítor enzýmu xantínoxidáza. Xantínoxidáza môže byť zapojená do zníženia a klirensu železa uloženého v pečeni. V niektorých štúdiách na hlodavcoch sa zistilo zvýšené ukladanie železa u zvierat, ktoré dostávali alopurinol, zatiaľ čo iné štúdie tento výsledok nepotvrdili. Štúdia s 28 zdravými dobrovoľníkmi, ktorým sa podával alopurinol, nezistila žiadne zmeny v ukladaní železa v pečeni. Neuskutočnili sa žiadne štúdie u ľudí zamerané na bezpečnosť podávania alopurinolu pacientom s hemochromatózou. Takýmto pacientom alebo ich blízkym príbuzným treba alopurinol podávať s opatrnosťou.

Ochorenia štítnej žľazy

U pacientov na dlhodobej liečbe alopurinolom (5,8 %) boli v rámci dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdie pozorované zvýšené hladiny TSH (> 5,5 mikrou/ml). Je potrebná opatrnosť, ak je alopurinol používaný u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy.

Pri hemopoetických poruchách treba pravidelne kontrolovať krvný obraz.

Laktóza

Každá tableta Milurit 100 mg obsahuje 50 mg laktózy.

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

Milurit 100 mg tablety a Milurit 300 mg tablety obsahujú sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

6-merkaptopurín a azatioprín

Azatioprín sa metabolizuje na 6-merkaptopurín, ktorý je inaktivovaný pôsobením xantínoxidázy. Ak sa 6-merkaptopurín a azatioprín podávajú súbežne s Miluritom, inhibítorom xantínoxidázy, inhibícia xantínoxidázy predĺži ich účinok. Koncentrácie 6-merkaptopurínu alebo azatioprínu v sére môžu dosiahnuť toxické hladiny vedúce k život ohrozujúcej pancytopénii 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 (adenín arabinozid)

Dostupné údaje ukazujú, že plazmatický polčas vidarabínu sa zvyšuje prítomnosťou alopurinolu. Ak sa tieto dva lieky používajú súbežne, je potrebné dôkladné sledovanie pacienta s cieľom rozpoznať zosilnené toxické účinky.

Salicyláty a urikozuriká

Oxipurinol, hlavný metabolit alopurinolu, ktorý je sám terapeuticky účinný, sa vylučuje obličkami podobne ako uráty. Lieky s urikozurickým účinkom, ako probenecid alebo veľké dávky salicylátov, môžu preto zrýchliť exkréciu oxipurinu, čo môže znížiť terapeutický účinok Miluritu. Význam tohto faktu však musí byť posudzovaný individuálne v každom prípade.

Chlórpropamid

Súbežné podávanie Miluritu a chlórpropamidu pri nedostatočnej renálnej funkcii môže viesť k zvýšenému riziku dlhotrvajúcej hypoglykémie, pretože alopurinol a chlórpropamid si môžu konkurovať pri exkrécii v obličkových kanálikoch.

Kumarínové antikoagulanciá

Zriedkavo bol hlásený zvýšený účinok warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií, keď sa podávali súbežne s alopurinolom. Všetkých pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, treba preto starostlivo sledovať.

Fenytoín

Alopurinol môže inhibovať metabolizmus fenytoínu oxidáciou v pečeni, ale klinický význam zatiaľ nebol preukázaný.

Teofylín

Bola hlásená inhibícia metabolizmu teofylínu. Mechanizmus interakcie je možné vysvetliť zapojením xantínoxidázy do biotransformácie teofylínu u človeka. Hladiny teofylínu treba monitorovať u pacientov, ktorí začínajú liečbu alopurinolom, alebo ktorým sa zvyšujú dávky alopurinolu.

Ampicilín/amoxicilín

Bol hlásený zvýšený výskyt kožnej vyrážky u pacientov užívajúcich ampicilín alebo amoxicilín súbežne s alopurinolom v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali obidve liečivá. Príčina hláseného spojenia sa nezistila. Pacientom užívajúcim alopurinol sa však odporúča podávať iný liek ako ampicilín alebo amoxicilín, ak je to možné.

Cytostatiká (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, mechloreтамín)

Pri podávaní alopurinolu a cytostatík (napr. cyklofosfamid, 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.

Zvýšená supresia kostnej drene pri cyklofosfamide a ďalších cytotoxických liekoch bola hlásená u pacientov s neoplastickým ochorením (iným ako leukémia) za prítomnosti alopurinolu. Avšak v riadne kontrolovanej štúdii s pacientmi, ktorí dostávali cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín a/alebo mechloreтамín (chlórmetín hydrochlorid), sa nepreukázalo spojenie medzi alopurinolom a zvýšením toxickej reakcie týchto cytotoxických liekov.

Hydroxid hlinitý

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

Cyklosporín

Hlásenia ukazujú, že plazmatické koncentrácie cyklosporínu sa môžu zvýšiť počas súbežnej liečby alopurinolom. Treba zvážiť možnosť zvýšenej toxicity spôsobenej cyklosporínom, ak sa tieto lieky podávajú súbežne.

Didanozín

U zdravých dobrovoľníkov a HIV pacientov, ktorí dostávali didanozín, sa plazmatické hodnoty didanozínu C_{max} a AUC približne zdvojnásobili pri súbežnej liečbe s alopurinolom (300 mg denne), bez vplyvu na terminálny polčas. Vo všeobecnosti sa neodporúča súbežné podávanie týchto liekov. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, môže byť potrebné znížiť dávku didanozínu a pacientov dôkladne monitorovať.

ACE inhibítory

Súbežné podávanie alopurinolu sa spája so zvýšeným rizikom vzniku leukopénie, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Odporúča sa preto postupovať opatrne.

Zvýšené riziko hypersenzitivity sa hlásilo, keď sa alopurinol podával s ACE inhibítormi, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Súbežné podávanie alopurinolu a kaptoprilu môže zvýšiť riziko kožných reakcií, hlavne v prípadoch chronického zlyhávania obličiek.

Diuretiká

Hlásila sa interakcia alopurinolu s furosemidom, ktorá viedla k zvýšeným koncentráciám urátov v sére a oxipurinolu v plazme.

Zvýšené riziko hypersenzitivity sa hlásilo, keď sa alopurinol podával s diuretikami, najmä tiazidmi, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti užívania alopurinolu počas gravidity u žien, hoci sa tento liek široko používa už mnoho rokov bez zjavných negatívnych dôsledkov (pozri časť 5.3). Sú však dostupné údaje na zvieracích modeloch (pozri časť 5.3), ktoré poukazujú na možný teratogénny potenciál. Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

Užívanie počas gravidity sa odporúča iba v prípade, ak nie je k dispozícii žiadna bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje riziko pre matku alebo nenarodené dieťa.

Dojčenie

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

Zaznamenali sa koncentrácie alopurinolu v množstve 1,4 mg/liter a oxipurinolu 53,7 mg/liter v materskom mlieku žien užívajúcich 300 mg alopurinolu denne. Účinky na dojčené dieťa sa nepozorovali.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže boli hlásené nežiaduce účinky ako somnolencia, vertigo a ataxia u pacientov užívajúcich alopurinol, pacienti majú zachovávať opatrnosť a neobsluhovať stroje alebo participovať na nebezpečných činnostiach, až kým si nebudú dostatočne istí, že alopurinol nemá nežiaduce účinky na ich výkon.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek nie je k dispozícii moderná klinická dokumentácia, ktorá sa môže použiť na podporu stanovenia frekvencie nežiaducich účinkov. Incidencia nežiaducich účinkov sa môže líšiť v závislosti od podanej dávky, ako aj podania v kombinácii s inými liekmi.

Kategórie frekvencie výskytu priradené nežiaducim účinkom uvedeným nižšie sú odhadované: pre väčšinu účinkov nie sú k dispozícii dostatočné údaje na výpočet incidencie. Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh (post-marketingové sledovanie) sa považovali za zriedkavé alebo veľmi zriedkavé.

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov bola použitá konvencia podľa početnosti ich výskytu: 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 (z dostupných údajov).

V celkovej liečenej populácii sa nežiaduce účinky súvisiace s alopurinolom vyskytujú zriedkavo a zväčša nie sú veľmi závažné. Incidencia je vyššia za prítomnosti poruchy obličiek a/alebo pečene.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	furunkel
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	agranulocytóza ¹ , aplastická anémia ¹ , trombocytopénia ¹ , granulocytóza, leukopénia, leukocytóza, eozinofília a čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	Menej časté	reakcie z precitlivivosti ²
	Veľmi zriedkavé	angioimunoblastický lymfóm T-buniek ³ , anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	diabetes mellitus, hyperlipidémia
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi zriedkavé	kóma, paralýza, ataxia, periférna neuropatia, parestézia, somnia, somnolencia, bolesť hlavy, zmenená chuť
	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, zmeny vo vyprázdňovaní čriev
	Neznáme	bolesti brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	abnormálne výsledky testov funkcie pečene ⁵
	Zriedkavé	hepatitída (vrátane nekrózy pečene a granulomatóznej hepatitídy) ⁵
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická

		epidermálna nekrolýza (TEN) ⁶
	Veľmi zriedkavé	angioedém ⁷ , lieková erupcia, alopécia, zmena farby vlasov
	Neznáme	lichenoidná reakcia na lieky
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	bolesti 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, celková nevoľnosť, 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. (Pozri časti 4.2 a 4.4).

² Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane kožných reakcií spojených s exfoliáciou, horúčkou, lymfadenopatiou, artralgiou a/alebo eozinofiliou, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), sa vyskytujú zriedkavo (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva). Súvisiaca vaskulitída a reakcie tkaniva sa môžu prejavovať rôznym spôsobom, ako hepatitída, porucha funkcie obličiek, akútna cholangitída, xantínové kamene a veľmi zriedkavo záchvaty. Veľmi zriedkavo bol hlásený anafylaktický šok. Ak sa tieto reakcie vyskytnú, čo sa môže stať kedykoľvek v priebehu liečby, užívanie alopurinolu treba okamžite a natrvalo ukončiť.

Kombináciou rôznych prejavov môže vzniknúť oneskorená multiorgánová reakcia z precitlivenosti (známa ako hypersenzitívny syndróm alebo DRESS). Prejavuje sa v rôznych kombináciách horúčkou, vyrážkou, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepato-splenomegáliou, abnormálnymi pečeňovými testami a syndrómom miznúcich žľazovodov (deštrukcia alebo miznutie intrahepatálnych žľazovodov). Môžu byť postihnuté aj ďalšie orgány (napr. pečeň, pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo). Ak sa tieto reakcie vyskytnú, čo sa môže stať kedykoľvek v priebehu liečby, užívanie Miluritu treba okamžite a natrvalo ukončiť.

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. Pri generalizovaných reakciách z precitlivenosti boli zvyčajne prítomné aj poruchy funkcie pečene a/alebo obličiek, a to obzvlášť pri fatálnych prípadoch (pozri časť 4.4).

³ Angioimunoblastický lymfóm T-buniek bol hlásený veľmi zriedkavo po biopsii generalizovanej lymfadenopatie. Tento nežiaduci účinok sa zdá byť reverzibilný po ukončení podávania alopurinolu.

⁴ V prvých klinických štúdiách bola hlásená nauzea a vracanie. Ďalšie štúdie ukazujú, že tento účinok nie je závažným problémom a dá sa mu vyhnúť užívaním alopurinolu po jedle.

⁵ Dysfunkcia pečene bola hlásená bez zjavných dôkazov svedčiacich o generalizovanej reakcii z precitlivenosti.

⁶ Kožné reakcie sú najbežnejšie a môžu sa vyskytnúť v ktoromkoľvek štádiu liečby. Môže ísť o svrbivú, makulopapulárnu, niekedy šupinatú alebo purpurickú vyrážku a zriedkavo o exfoliatívne zmeny ako Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). Najvyššie riziko výskytu SJS a TEN, alebo iných závažných hypersenzitívnych reakcií je počas prvých týždňov liečby. Najlepšie výsledky pri liečbe týchto reakcií sa dosiahnu pri včasnej diagnóze a okamžitom vysadení akéhokoľvek suspektného lieku. V takých prípadoch treba liečbu Miluritom okamžite prerušiť. Po zotavení sa z miernych reakcií je možné podľa potreby užívanie alopurinolu obnoviť.

v nižšej dávke (napr. 50 mg denne) a postupne sa môže dávka zvyšovať. Dokázalo sa, že prítomnosť alely HLA-B*5801 je spojená s rizikom vzniku syndrómu hypersenzitivity a SJS/TEN po podaní alopurinolu. Používanie genotypizácie, ako nástroja skríningu pre rozhodnutie o liečbe alopurinolom nie je zavedené. Ak sa kožné reakcie znovu objavia, užívanie alopurinolu treba okamžite a natrvalo ukončiť, keďže môžu nastať ťažké reakcie z precitlivivosti (pozri *Poruchy imunitného systému*). Ak sa SJS/TEN, alebo iné závažné hypersenzitívne reakcie nedajú vylúčiť, nesmie byť pacientovi alopurinol už nikdy znovu podaný, kvôli potenciálu pre závažnú alebo až fatálnu reakciu. Klinická diagnóza SJS/TEN je základom v rozhodovacom procese. Ak sa takéto reakcie objavia kedykoľvek v priebehu liečby, alopurinol sa musí okamžite a natrvalo vysadiť.

⁷ Angioedém bol hlásený s výskytom a bez výskytu prejavov a príznakov generalizovaných reakcií z precitlivivosti.

⁸ Horúčka bola hlásená s výskytom a bez výskytu znakov a príznakov generalizovaných reakcií z precitlivivosti na alopurinol (pozri *Poruchy imunitného systému*).

⁹ Nebolo hlásené, že by mal výskyt zvýšenej hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (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

Bolo hlásené užitie 22,5 g alopurinolu bez nežiaducich účinkov.

Príznaky

U pacienta, ktorý užil 20 g alopurinolu, boli hlásené tieto príznaky a prejavy – nauzea, vracanie, hnačka a závrat. Po použití všeobecných podporných opatrení nastalo zotavenie.

Absorpcia veľkého množstva alopurinolu môže do značnej miery inhibovať činnosť xantínoxidázy, ale nemalo by to spôsobiť nežiaduce účinky, pokiaľ sa alopurinol neužíje súbežne s inými liekmi, obzvlášť 6-merkaptopurínom a azatioprínom (pozri časť 4.5).

Liečba

Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

Dostatočná hydratácia a optimálne diuréza uľahčí exkréciu alopurinolu a jeho metabolitov. V prípade potreby sa môže zvážiť hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiuratiká, liečivá potlačujúce tvorbu kyseliny močovej
ATC kód: M04AA01

Alopurinol je inhibítor enzýmu xantínoxidázy. Alopurinol a jeho hlavný metabolit, oxipurinol, znižujú hladinu kyseliny močovej v plazme a v moči inhibíciou enzýmu xantínoxidázy, ktorý katalyzuje oxidáciu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú. Okrem inhibície katabolizmu purínov u niektorých, ale nie všetkých pacientov s hyperurikémiou, je potlačená de novo biosyntéza purínov prostredníctvom spätnoväzobnej inhibície hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy. Ďalšie metabolity alopurinolu sú alopurinol-ribozid a oxipurinol-7-ribozid.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Alopurinol je účinný, keď sa podáva perorálne, a rýchlo sa absorbuje z hornej časti gastrointestinálneho traktu. V štúdiách bol alopurinol v krvi detekovaný 30 – 60 minút po podaní dávky. Odhady biologickej dostupnosti sa pohybujú v rozpätí od 67 % do 90 %. Maximálne plazmatické koncentrácie alopurinolu sa obvyčajne dosiahnu 1,5 hodiny po perorálnom podaní Miluritu, ale rýchlo klesnú a po 6 hodinách sú sotva detegovateľné. Maximálne hladiny oxipurinolu sa vo všeobecnosti dosiahnu po 3 – 5 hodinách po perorálnom podaní Miluritu a sú oveľa trvalejšie.

Distribúcia

Alopurinol sa slabo viaže na plazmatické proteíny, a preto sa nepredpokladá, že variácie vo väzbe na proteíny významne menia klírens. Zdanlivý distribučný objem alopurinolu je približne 1,6 litra/kg, čo naznačuje relatívne rozsiahle vychytávanie v tkanivách. Koncentrácie alopurinolu v tkanivách u ľudí neboli popísané, ale je pravdepodobné, že alopurinol a oxipurinol budú prítomné v najvyšších koncentráciách v pečeni a črevnej sliznici, kde je aktivita xantínoxidázy vysoká.

Biotransformácia

Hlavný metabolit alopurinolu je oxipurinol. Ďalšie metabolity alopurinolu sú alopurinol-ribozid a oxipurinol-7-ribozid.

Eliminácia

Približne 20 % užitého alopurinolu sa vylúči stolicou v priebehu 48 – 72 hodín. Alopurinol sa eliminuje hlavne metabolickou konverziou na oxipurinol pôsobením xantínoxidázy a aldehydoxidázy, pričom menej ako 10 % nezmeneného lieku sa vylúči močom. Alopurinol má plazmatický polčas približne 0,5 až 1,5 hodiny. Oxipurinol je menej účinným inhibítorom xantínoxidázy ako alopurinol, ale plazmatický polčas oxipurinolu je oveľa dlhší. Odhady sa pohybujú v rozpätí od 13 do 30 hodín u ľudí. Jednotlivá denná dávka alopurinolu preto postačuje na udržanie účinnej inhibície xantínoxidázy počas doby 24 hodín. U pacientov s normálnou renálnou funkciou sa oxipurinol akumuluje postupne, až kým sa nedosiahne rovnovážna koncentrácia oxipurinolu v plazme. Takíto pacienti, užívajúci alopurinol v dávke 300 mg denne, obvyčajne majú plazmatické koncentrácie oxipurinolu 5 – 10 mg/liter.

Oxipurinol sa vylučuje nezmenený močom, ale má dlhý eliminačný polčas, pretože podlieha tubulárnej reabsorpcii. Hlásené hodnoty pre eliminačný polčas sa pohybujú v rozpätí od 13,6 hodín do 29 hodín. Veľké rozdiely v týchto hodnotách môžu byť pripísané rozdielom v dizajne štúdií a/alebo v klírense kreatinínu u pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Klírens alopurinolu a oxipurinolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek je výrazne znížený, čo má za následok vyššie plazmatické hladiny pri dlhodobej liečbe. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, s hodnotami klírensu kreatinínu medzi 10 a 20 ml/min., boli plazmatické koncentrácie oxipurinolu približne 30 mg/liter po dlhodobej liečbe alopurinolom pri dávke 300 mg za deň. Táto koncentrácia je približne rovnaká ako koncentrácia dosiahnutá po dávke 600 mg/deň u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa preto vyžaduje zníženie dávky Miluritu.

Starší ľudia

Kinetika tohto lieku sa pravdepodobne zmení len vplyvom zhoršenia renálnej funkcie (pozri časť *Porucha funkcie obličiek*).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Cytogenetické štúdie ukazujú, že alopurinol nevyvoláva chromozómové aberácie v ľudských krvných bunkách *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.

Karcinogenita

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

Teratogenita

V jednej štúdii realizovanej na myšiach, ktoré dostávali intraperitoneálne dávky 50 alebo 100 mg/kg v 10. alebo 13. dni gestácie, sa objavili abnormality plodu, ale v podobnej štúdii na potkanoch s dávkami 120 mg/kg v 12. deň gestácie sa abnormality nepozorovali. V rozsiahlych štúdiách zameraných na vysoké perorálne dávky alopurinolu u myší až do 100 mg/kg za deň, u potkanov až do 200 mg/kg za deň a u králikov až do 150 mg/kg za deň, podávaných od 8. až do 16. dňa gestácie, tieto dávky nemali žiadne teratogénne účinky.

In vitro štúdiá, ktorá použila na detegovanie embryotoxicity kultúru slinných žliaz plodu myši, ukázala, že alopurinol by nespôsobil toxicitu embrya bez súčasného spôsobenia toxicity u matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Milurit 100 mg tablety:

karboxymetylškrob, sodná soľ
stearát horečnatý
mastenec
povidón
zemiakový škrob
laktóza

Milurit 300 mg tablety:

mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob, sodná soľ
želatína
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal: hnedá sklenená fľaša s poistným PE uzáverom s tlmičom nárazov.

Vonkajší obal: papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

Milurit 100 mg tablety: 40x, 50x, 60x, 70x, 80x alebo 120x

Milurit 300 mg tablety: 30x, 40x, 60x, 70x, 80x alebo 100x
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Milurit 100 mg: 29/0060/72-S
Milurit 300 mg: 29/0515/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 1972
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024