

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Purinol 100 mg tablety

Purinol 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje allopurinolum 100 mg nebo 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku

Purinol 100 mg

Kulaté, bílé, bikonvexní tablety o průměru 9 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Purinol 300 mg

Kulaté, bílé, bikonvexní tablety o průměru 12 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

1. Léčba dny primární i sekundární.
2. Léčba primární nefropatie nebo sekundární nefropatie podmíněné hyperurikémií a provázené i neprovázené příznaky dny.
3. Léčba a profylaxe akutní urátové nefropatie u pacientů s nádorovými onemocněními. Profylakticky k zábraně ukládání urátů do tkání a k zábraně vzniku nefrolitiázy u onkologických pacientů léčených radioterapií a/ nebo chemoterapií.
4. Prevence vzniku a recidivy urátové a kalciové nefrolitiázy u pacientů s hyperurikémií a/nebo hyperurikosurií.
5. U dětí se alopurinol podává k léčbě sekundární hyperurikémie provázející maligní onemocnění a k léčbě Lesch-Nyhanova syndromu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávání alopurinolu má být zahájeno nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že hladina urátů v séru zůstává neuspokojivá. Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Dospělí

Obecné pokyny

Celková denní dávka by měla být podána v 1 až 3 dílčích dávkách. Denní dávky do 300 mg mohou být podány v jediné dávce. Denní dávky vyšší než 300 mg by měly být rozděleny do dílčích dávek nepřesahujících 300 mg. Alopurinol je obvykle lépe snášen, je-li užíván po jídle.

Léčba dny

Dávka alopurinolu kolísá podle závažnosti onemocnění. Minimální účinná dávka je 100 až 200 mg denně. Průměrná dávka u pacientů s mírnou dnou je 200 až 300 mg alopurinolu denně, u pacientů se středně těžkou dnou s tofy je 400 až 600 mg alopurinolu denně a u těžké dny 700 až 800 mg alopurinolu denně.

Maximální doporučená denní dávka u pacientů s normální funkcí ledvin je 800 mg alopurinolu (pouze ve velmi závažných případech lze dávku zvýšit na 900 mg/den).

Jelikož neexistuje žádná jednoduchá metoda stanovení koncentrace alopurinolu v krvi, je nejlépe stanovit dávky a dávkovací intervaly alopurinolu vhodné k udržení hladiny močové kyseliny v séru v normálním rozmezí podle hladin kyseliny močové v séru.

Po stanovení denní dávky alopurinolu potřebné k udržení hladiny kyseliny močové v séru na požadované výši by měla být tato dávka alopurinolu podávána tak dlouho, dokud hladiny kyseliny močové v séru neindikují potřebu další úpravy dávkování.

Normální hladiny urátů v séru jsou dosaženy během 1 až 3 týdnů. Horní hranice normálních hladin kyseliny močové je 357 mikromol/l pro muže a pro ženy po menopauze a 297,5 mikromol/l pro ženy před menopauzou. Podáním vhodné dávky alopurinolu a u některých pacientů i současným podáváním urikosurik je možné snížit hladiny kyseliny močové v séru na normální hodnoty a je-li třeba, je možné je udržet na úrovni 119-178,5 mikromol/l. Kombinovaná léčba alopurinolem a urikosurikem často umožní snížení dávek obou léčiv.

V průběhu časně fáze podávání alopurinolu může dojít ke zvýšení počtu akutních dnových záchvatů. Doporučuje se proto zahájit léčbu dávkou 100 mg alopurinolu denně a dávkování v týdenních intervalech zvyšovat o 100 mg, dokud není dosaženo hladiny kyseliny močové v séru okolo 357 $\mu\text{mol/l}$ nebo méně. Během prvních 3-6 měsíců léčby alopurinolem by rovněž měla být podávána profylaktická dávka kolchicinu (nebo nesteroidních protizánětlivých látek u pacientů, kteří nemohou být léčeni kolchicinem) a u pacienta by měl být zajištěn vysoký příjem tekutin.

U pacientů léčených urikosuriky, kolchicinem a nebo antiflogistiky je vhodné pokračovat v této léčbě během úpravy dávkování alopurinolu až do dosažení normální hladiny kyseliny močové v séru a absence akutních záchvatů po dobu několika měsíců. Je-li to žádoucí, může být poté pacient převeden na léčbu samotným alopurinolem.

Prevence urátové nefropatie během intenzivní léčby nádorových onemocnění

Doporučuje se podávání 600 až 800 mg alopurinolu denně po dva až tři dny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie. Léčba by měla pokračovat v dávkách upravených podle hladin kyseliny močové v séru až do doby, kdy již nehrozí nebezpečí hyperurikémie a hyperurikosurie. V léčbě alopurinolem je možné pokračovat během antimitotické léčby pro profylaxi hyperurikémie, která může vzniknout během přirozených krizí onemocnění. Při prolongované léčbě obvykle ke kontrole hladiny kyseliny močové v séru postačí denní dávka 300 až 400 mg alopurinolu.

Během léčby alopurinolem je nezbytné udržovat denní výdej moči v množství 2 litrů nebo více a je žádoucí zajistit neutrální nebo zásadité pH moči a uplatnit zákaz požívání alkoholických nápojů.

Profylaxe renální urátové litiázy

Podává se 100-200 mg alopurinolu 1-4krát denně nebo 300 mg v jediné denní dávce.

Profylaxe renální kalcium-oxalátové litiázy

Doporučená úvodní dávka alopurinolu pro prevenci recidivujících kalcium-oxalátových kaménků je 200 až 300 mg denně v jediné dávce nebo ve více dílčích dávkách. V léčbě je možné pokračovat po neomezenou dobu. Někteří pacienti užívali udržovací dávku 200-300 mg denně po více než sedm let. U některých pacientů je možné udržovací dávku snížit na 100-200 mg denně.

Pediatrická populace ve věku 2- 15 let (pouze u hyperurikémie vyvolané cytostatiky či radioterapií nebo při Lesch-Nyhanově syndromu)

Obvyklá denní dávka alopurinolu je 10-20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Děti mladší 6 let užívají 3 krát denně 50 mg, děti a dospívající ve věku 6-15 let užívají 3 krát denně 100 mg nebo 300 mg jednou denně. S podáváním se začíná 3. nebo 2. den před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, dávky se upravují podle plazmatické hladiny kyseliny močové.

Dávkování při poruše funkce ledvin

Alopurinol a jeho metabolity se vylučují pomocí ledvin, a proto snížená funkce ledvin může vést k retenci léčivé látky a/nebo jejích metabolitů. Následkem toho může být prodloužený eliminační poločas. Následující schéma může sloužit jako doporučení pro úpravu dávkování u snížené funkce ledvin.

Clearance kreatininu Dávkování

>20 ml/min standardní dávka

10-20 ml/min 100-200 mg denně

<10 ml/min 100 mg denně nebo prodloužení dávkovacího intervalu

Zvláštní pozornost je třeba zaměřit při snížené funkci ledvin na zahájení léčby nízkými dávkami alopurinolu, maximálně 100 mg denně, a dávkování zvyšovat pouze tehdy, jestliže výsledné hodnoty v séru nebo v moči jsou nevyhovující. Při těžké poruše renální funkce je vhodné podávat méně než 100 mg alopurinolu denně, anebo se jednotlivé dávky po 100 mg podávají v intervalech delších než jeden den.

Pokud je možné monitorování koncentrace oxipurinolu v plasmě, dávka se upravuje tak, aby koncentrace oxipurinolu v séru nepřekročila hodnotu 15,2 µg/ml (100 µmol/l).

Doporučené dávkování u hemodialýzy

Alopurinol i jeho metabolity jsou dialyzovatelné. Pokud je dialýza vyžadovaná 2-3krát týdně, lze uvažovat o alternativním dávkovacím schématu 300-400 mg alopurinolu bezprostředně po každém ukončení dialýzy, bez podávání alopurinolu v mezidobí.

Dávkování u snížené funkce jater

Pacientům s jaterní insuficiencí je třeba podávat nižší dávky. V průběhu počátečních stadií léčby se doporučuje periodicky provádět testy jaterních funkcí.

Starší pacienti

Pro tuto věkovou skupinu není doporučeno žádné zvláštní dávkování; je třeba podávat nejnižší možnou účinnou dávku, pomocí které se dosáhne uspokojivého poklesu urátů. Viz pokyny pro dávkování při poruše funkce ledvin (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Syndrom přecitlivělosti, Steven-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Reakce z přecitlivělosti na alopurinol se mohou projevovat mnoha různými způsoby, včetně makulopapulárního exantému, syndromu přecitlivělosti (známý též jako DRESS) a SJS/TEN. Tyto reakce jsou klinickými diagnózami a jsou rozpoznávány podle klinických příznaků. Pokud se takováto reakce objeví kdykoli během léčby, je třeba alopurinol ihned vysadit.

V případě syndromu precitlivělosti, SJS a TEN nesmí být již alopurinol nikdy pacientovi znovu nasazen. Při rozvoji hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů. Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby.

Nejlepších výsledků při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Chronická porucha funkce ledvin

U pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin může být zvýšené riziko vzniku reakce z precitlivělosti včetně SJS/TEN v souvislosti s alopurinolem. V takovém případě je třeba pečlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersensitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned a trvale ukončit léčbu, pokud se objeví první příznaky (viz bod 4.8).

Alela HLA-B*5801

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace národnosti Chan je výskyt až 20 %, u thajské populace 8-15 %, u korejské populace kolem 12 % a u japonské a evropské populace 1-2 %.

Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převládá možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů.

Pokud je však známo, že pacient je nositelem alely HLA-B*5801 (zvláště u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu), nemá se léčba alopurinolem zahajovat, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti a pokud očekávaný přínos léčby nepřevyšuje její rizika. Je třeba zvláště bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersensitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

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

Akutní záchvaty dny

Léčba alopurinolem se nezahajuje, dokud akutní záchvat dny kompletně neodezní, jelikož by mohlo dojít k vyprovokování dalších záchvatů.

Stejně jako u jiných urikosurických přípravků se mohou v časných stádiích léčby alopurinolem vyskytnout akutní dnové záchvaty, které mohou pokračovat i poté, kdy hladina kyseliny močové v séru začne klesat. Proto je vhodné alespoň po dobu prvního měsíce podávání profylaktických dávek kolchicinu anebo nesteroidních protizánětlivých látek u pacientů, kteří nemohou být kolchicinem léčeni. Ohledně vhodného dávkování, upozornění a varování viz odborná literatura. Dále se doporučuje zahajovat léčbu nízkými dávkami alopurinolu (100 mg denně) a dávku postupně zvyšovat do dosažení sérové hladiny kyseliny močové 357 $\mu\text{mol/l}$ nebo méně (viz bod 4.2). Pokud se akutní záchvaty vyskytnou u pacientů užívajících alopurinol, léčba má pokračovat stejnou dávkou a akutní záchvat má být léčen vhodným nesteroidním antirevmatikem.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Při poruchách funkce jater nebo ledvin je nutná úprava dávkování. U všech pacientů léčených alopurinolem by měly být prováděny periodické kontroly jaterních testů a renálních funkcí.

Pacientům se sníženou funkcí jater nebo ledvin mají být podány snížené dávky. Pacienti léčení pro hypertenzi nebo srdeční nedostatečnost, například diuretiky nebo ACE inhibitory, mohou mít současně poruchy renálních funkcí, proto má být alopurinol u této skupiny podáván s opatrností.

Azathioprin a 6-merkaptopurin

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

Alopurinol se nesmí předepisovat pacientům užívajícím azathioprin nebo 6-merkaptopurin, ledaže by byla dávka těchto přípravků snížena na čtvrtinu původně předepsané dávky (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Alopurinol nemá být podáván dětem a adolescentům do 15 let s výjimkou dětí se sekundární hyperurikémií u neoplastických onemocnění nebo s Lesch-Nyhanovým syndromem, protože u jiných stavů nebyla v této věkové kategorii bezpečnost a účinnost alopurinolu stanovena.

Asymptomatická hyperurikemie

Asymptomatická hyperurikemie sama o sobě obecně není považována za indikaci pro užití alopurinolu. Dostatečný příjem tekutin a dieta i úprava stravovacích návyků mohou ovlivnit tento stav.

Xanthinová depozita: V případě vysokých hladin kyseliny močové (léčba maligních onemocnění, Lesch-Nyhanův syndrom) může vést podávání přípravku vzácně k rozvoji tkáňových deposit xanthinu. Toto riziko může být sníženo dostatečnou hydratací s dosažením optimálního zředění moči.

Vliv na tvorbu močových kamenů: dostatečná terapie alopurinolem vede k rozpuštění velkých renálních pánečkových kamenů tvořených kyselinou močovou s přenesenou možností vlivu na ureter.

Při léčbě dny a kyselých močových kamenů má být objem vyprodukované moči minimálně 2 litry denně a pH moči má být udržováno mezi 6,4 a 6,8.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5,8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH (> 5,5 μ IU/ml). Při podávání alopurinolu pacientům se změněnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

6-merkaptopurin a azathioprin

Azathioprin je metabolizován na 6-merkaptopurin, který je inaktivován působením xanthinoxidázy. Pokud je 6-merkaptopurin nebo azathioprin podáván souběžně s alopurinolem, inhibitorem xanthinoxidázy, inhibice xanthinoxidázy prodlouží jejich aktivitu. Sérové koncentrace 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu mohou dosáhnout toxických hodnot s následnou život ohrožující pancytopenií a myelosupresí, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s alopurinolem. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání

alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem. Pokud se zjistí, že je souběžné podávání s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem klinicky nezbytné, má se dávka 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu (25 %) obvyklé dávky a je třeba zajistit časté monitorování krevního obrazu (viz bod 4.4).

Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili jakékoli známky nebo příznaky suprese kostní dřeně (nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení, bolest v krku, horečka).

Vidarabin (adenin-arabinosid)

Nálezy naznačují, že plazmatický poločas vidarabinu je za přítomnosti alopurinolu prodloužen. Podávají-li se tyto dva přípravky současně, je nutné zvlášť pečlivé sledování, aby se případné zvýšení toxických účinků zjistilo včas.

Salicyláty a urikosurika

Oxypurinol, hlavní metabolit alopurinolu a zároveň látka s vlastním terapeutickým účinkem, se vylučuje ledvinami podobně jako urát. Proto látky s urikosurickým účinkem – např. probenecid nebo vysoké dávky salicylátů – mohou urychlit exkreci oxypurinolu. To může snížit terapeutickou účinnost alopurinolu, klinický význam je však třeba určit v každém jednotlivém případě zvlášť.

Chlorpropamid

Podává-li se alopurinol současně s chlorpropamidem při porušené funkci ledvin, může se zvýšit riziko prodloužené hypoglykemické účinnosti, protože alopurinol a chlorpropamid mohou soutěžit o exkreci v renálním tubulu.

Kumarinová antikoagulancia

Vzácně se objevily zprávy o zvýšeném účinku warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií, pokud se tyto látky podávaly společně s alopurinolem; proto se musí pečlivě monitorovat všichni pacienti užívající antikoagulancia.

Fenytoin

Alopurinol může inhibovat oxidaci fenytoinu v játrech, klinický význam však nebyl prokázán.

Theofylin

Objevily se údaje, že alopurinol inhibuje metabolismus theofylinu. Mechanismus této interakce se dá vysvětlit tím, že xantinoxidáza se u člověka účastní biotransformace theofylinu. Hladiny theofylinu je třeba monitorovat u pacientů, kteří zahajují terapii alopurinolem anebo zvyšují jeho dávky.

Ampicilin/amoxicilin

Byla hlášena zvýšená frekvence kožních vyrážek u pacientů užívajících ampicilin nebo amoxicilin současně s alopurinolem ve srovnání s incidencí u pacientů, kteří tuto kombinaci neužívali. Příčina této interakce nebyla zjištěna. Doporučuje se však, aby u pacientů léčených alopurinolem byla užita namísto ampicilinu anebo amoxicilinu alternativní terapie, pokud je dostupná.

Cytostatika (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy)

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylující halogenidy) dochází ke krevním dyskrasiím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.

Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

Cyklosporin

Údaje naznačují, že plazmatická koncentrace cyklosporinu se v průběhu současné léčby alopurinolem může zvýšit. Jestliže se obě látky podávají společně, je třeba uvážit možnost zvýšené toxicity cyklosporinu.

Didanosin

U zdravých dobrovolníků a pacientů s HIV léčených didanosinem byly plazmatické hodnoty $C_{\max}$ a AUC didanosinu přibližně dvojnásobné při současné terapii alopurinolem (300 mg denně), bez změny terminálního poločasu. Proto může být nutné snížit dávkování didanosinu, pokud se užívá společně s alopurinolem a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Kaptopril

Při současném podávání alopurinolu a kaptoprilu může být riziko kožních reakcí zvýšeno, a to zejména při chronickém selhání ledvin.

Hydroxid hlinitý

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o užívání alopurinolu těhotnými ženami. Reprodukční toxikologické studie na zvířatech přinesly sporné výsledky (viz bod 5.3). Alopurinol by měl být podáván těhotným ženám pouze tehdy, neexistuje-li bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samotné přináší rizika pro matku a nenarozené dítě.

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož byly u pacientů užívajících alopurinol hlášeny nežádoucí účinky jako vertigo, somnolence a ataxie, měli by pacienti při řízení motorových vozidel, obsluze strojů nebo vykonávání nebezpečných činností dbát zvýšené opatrnosti, dokud si nebudou jisti, že alopurinol negativně neovlivňuje jejich výkonnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tento přípravek neexistuje moderní klinická dokumentace, která by mohla být použita jako základ pro stanovení frekvence nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky se mohou lišit v závislosti na přijaté dávce a také při současném podání s dalšími přípravky.

Četnosti výskytu jednotlivých nežádoucích účinků níže jsou odhadnuty: u většiny reakcí nejsou vhodné údaje pro výpočet incidence dostupné. Nežádoucí reakce identifikované po uvedení přípravku na trh byly zhodnoceny jako vzácné nebo velmi vzácné.

Z nežádoucích účinků jsou nejčastější alergické kožní reakce (pruritus, kopřivka, makulopapulózní exantém, olupování kůže, výjimečně jako exfoliativní dermatitida nebo toxická epidermální nekrolýza). Při výskytu vyrážky má být alopurinol okamžitě vysazen. Byly-li kožní projevy velmi mírné, může být po jejich odeznění opatrně znovu zahájeno podávání malých dávek (např. 50 mg/den) přípravku, které mohou být postupně zvyšovány. Při opětovném výskytu vyrážky musí být léčba alopurinolem definitivně ukončena.

Vyrážky mohou být následovány celkovou reakcí z precitlivělosti (horečka, zimnice, nauzea, zvracení, bolesti svalů, kloubů, lymfadenopatie, eozinofilie, projevy hepatotoxicity, případně i akutní selhání ledvin). Tyto příznaky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby a jsou častější u nemocných s předchozí poruchou funkce ledvin anebo jater. Při jejich výskytu musí být alopurinol okamžitě a natrvalo vysazen. V jejich léčbě se osvědčují glukokortikoidy.

Následující tabulka uvádí četnost nežádoucích účinků dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit).

Infekce a infestace

Velmi vzácné: furunkulóza

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: agranulocytóza, granulocytóza, aplastická anemie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza, eozinofilie a čistá aplazie červené krevní řady.

Velmi vzácně byla hlášena trombocytopenie, agranulocytóza a aplastická anemie, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater. Těmto skupinám pacientů je proto potřeba věnovat zvýšenou pozornost.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivní reakce

Velmi vzácné: angioimunoblastická lymfadenopatie, anafylaktická reakce

Velmi vzácně se vyskytly závažné hypersenzitivní reakce, zahrnující kožní reakce spojené s exfoliací, horečkou, lymfadenopatií, artralgií a/nebo eozinofilií – včetně Stevens-Johnsonova syndromu a Toxické epidermální nekrolýzy (viz *Poruchy kůže a podkožní tkáně*). Související vaskulitida a tkáňová odpověď se mohou manifestovat různými způsoby včetně hepatitidy, poškození ledvin, akutní cholangitidy, xantinových kamenů a velmi vzácně záchvaty. Velmi vzácně byl hlášen akutní anafylaktický šok. Pokud se tyto reakce vyskytnou kdykoli během léčby, alopurinol má být *ihned a trvale* vysazen.

Pro zvládnutí hypersenzitivních kožních reakcí mohou být přínosné kortikosteroidy. Pokud se objeví celková hypersenzitivní reakce, obvykle bývá přítomné onemocnění ledvin a/nebo jater, a to zvláště ve fatálních případech.

Angioimunoblastická lymfadenopatie byla popsána velmi vzácně po biopsii generalizované lymfadenopatie. Zdá se, že je reverzibilní po vysazení alopurinolu.

V různých obměnách se může objevit opožděná multiorgánová reakce z precitlivělosti (DRESS syndrom neboli syndrom precitlivělosti). Projevuje se horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eosinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními jaterními testy a syndromem mizejících žlučovýchodů (destrukce nebo mizení intrahepatálních žlučovýchodů). Mohou být postiženy i další orgány (např. játra, plíce, ledviny, pankreas, myokard, tlusté střevo). Tyto reakce se mohou objevit kdykoli během léčby. V takovém případě je nutno alopurinol ihned vysadit a léčbu již nikdy znovu nezahájit.

U generalizovaných hypersenzitivních reakcí bylo obvykle přítomno poškození jater a/nebo ledvin, zejména pokud se jednalo o fatální případy.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Diabetes mellitus, hyperlipidemie

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Deprese

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: kóma, paralýza, ataxie, neuropatie, parestezie, somnolence, bolest hlavy, poruchy chuti

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): aseptická meningitida

Poruchy oka

Velmi vzácné: katarakta, zrakové poruchy, makulární změny

Poruchy ucha a labyrintu:

Velmi vzácné: vertigo

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: angina, bradykardie

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypertenze

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: zvracení, nauzea, průjem

Velmi vzácné: rekurentní hemateméza, steatorea, stomatitida, změny ve vyprazdňování střev. V časných klinických studiích byla hlášena nauzea a zvracení. Kvůli zvýšení gastrointestinální tolerability má být alopurinol užíván po jídle.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: asymptomatické zvýšení jaterních funkčních testů

Vzácné: hepatitida (včetně jaterní nekrózy a granulomatózní hepatitidy).

Jaterní dysfunkce byla hlášena bez zjevného důkazu pro generalizovanější hypersenzitivitu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: vyrážka

Velmi vzácné: byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs): Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4); angioedém, vyrážka po konkrétním přípravku, alopecie, odbarvení vlasů

Není známo: lichenoidní léková reakce

Kožní reakce jsou nejčastějšími reakcemi a mohou se vyskytnout kdykoli během léčby. Mohou být svědivé, makulopapulózní, se šupinami, svědivé a vzácně exfoliativní. Alopurinol má být vysazen *okamžitě* po objevení se těchto reakcí. Po odeznění mírné reakce může být alopurinol, pokud je to potřeba, znovu nasazen v malé dávce (50 mg/den) a postupně zvyšován. Pokud se vyrážka objeví znovu, alopurinol má být trvale vysazen, jelikož by mohlo dojít k výskytu závažnější hypersenzitivní reakce (viz *Poruchy imunitního systému*).

Angioedém byl hlášen spolu se známkami a příznaky generalizovanější hypersenzitivní reakce i bez nich.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi vzácné: bolest svalů

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: urolitiáza

Velmi vzácné: hematurie, uremie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: mužská infertilita, erektilní dysfunkce, gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: Edém, celková malátnost, astenie, horečka

Horečka byla hlášena spolu se známky a příznaky generalizovanější hypersenzitivní reakce i bez nich (viz Poruchy imunitního systému).

Vyšetření

Časté: zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi*

*Příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno požití až 22,5 g alopurinolu bez nežádoucího účinku. U pacienta, který požil 20 g alopurinolu, byly hlášeny známky a příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a závratě. Po zavedení všeobecných podpůrných opatření došlo k vyléčení. Masivní absorpce alopurinolu může vést ke značné inhibici aktivity xantinoxidázy, která nemá žádné nežádoucí účinky, s výjimkou ovlivnění současně podávaných léčivých přípravků – zvláště s obsahem 6-merkaptopurinu a/nebo azathioprinu. K usnadnění vyloučení alopurinolu a jeho metabolitů z těla je vhodná adekvátní hydratace potřebná k udržení optimální diurézy. Je-li třeba, lze použít hemodialýzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové.

ATC kód: M04AA01

Purinol je antiurikum, inhibitor xantinoxidázy. Alopurinol je kompetitivním inhibitorem tohoto enzymu a jeho metabolit aloxanthin inhibuje xantinoxidázu nekompetitivně. Při léčení alopurinolem se snižuje koncentrace kyseliny močové v krvi i v moči. Snížení koncentrace urátů v tělesných tekutinách usnadňuje mobilizaci urátových depozit ve tkáních. Těmito mechanismy se alopurinol příznivě uplatňuje v léčbě primární i sekundární hyperurikémie a dny v období mimo záchvaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je alopurinol účinný a rychle se absorbuje z proximálních oddílů trávicího ústrojí. Studie zjistily přítomnost alopurinolu v krvi za 30-60 minut po podání. Stanovení biologické dostupnosti se pohybují od 67 % do 90 %. Maximální plazmatické hladiny alopurinolu je obvykle dosaženo za přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání alopurinolu, rychle však klesá a je po 6 hodinách sotva zjištělná. Maximální hladiny aktivního metabolitu oxypurinolu je obvykle dosaženo za 3-5 hodin po perorálním podání alopurinolu a je značně trvalejší.

Alopurinol se prakticky neváže na plazmatické proteiny. S výjimkou mozkové tkáně se alopurinol distribuuje rovnoměrně do všech tkání. Oxypurinol spolu s alopurinolem přestupují do mateřského mléka. Močí se vyloučí přibližně 76 % podané dávky, převážně ve formě

volného oxypurinolu. Přibližně 20 % požitého alopurinolu se vylučuje v nezměněné formě stolicí. Eliminační poločas alopurinolu je 1-2 hodiny a oxypurinolu 13-30 hodin. Při snížené funkci ledvin se může kumulovat alopurinol i jeho metabolit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Cytogenetické studie ukazují, že alopurinol in vitro nevyvolává při koncentracích do 100 mikrogramů/ml a in vivo při dávkách do 60 mg/den po průměrnou dobu podávání 40 měsíců v lidských krvinkách chromozomální aberace.

Alopurinol nevede in vitro k tvorbě nitrosloučenin ani neovlivňuje lymfocytární transformaci. Výsledky biochemických a jiných cytologických vyšetření s vysokou spolehlivostí napovídají, že alopurinol nemá negativní vliv na DNA v jakémkoliv stadiu buněčného cyklu a není mutagenní.

Kancerogenita

U myší a potkanů, jimž byl po dobu až 2 let podáván alopurinol, nebyla zjištěna kancerogenita této látky.

Teratogenita

V jedné studii, v níž byly myším 10. nebo 13. den březosti intraperitoneálně podány dávky 50 nebo 100 mg/kg těl. hmotnosti, byl zjištěn abnormální vývoj plodů, avšak v podobné studii u potkanů, kterým byla podána dávka 120 mg/kg těl. hmotnosti 12. den březosti, nebyly žádné abnormality pozorovány. Rozsáhlé studie podávání vysokých perorálních dávek alopurinolu (u myší až do výše 100 mg/kg/den, u potkanů v dávkách až 200 mg/kg/den a u králíků až do výše 150 mg/kg/den) podávaných 8.-16. den březosti neprokázaly žádný teratogenní účinek alopurinolu.

Jedna in vitro studie používající ke zjištění embryotoxicity slinné žlázy myšího plodu v kulturách ukázala, že u alopurinolu nelze očekávat žádnou embryotoxicitu bez současného vyvolání toxicity u matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrytalická celulóza, želatina, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bílý neprůhledný PVC /Al), krabička

Velikost balení:

Purinol 100 mg tablety
30, 50 a 100 tablet.

Purinol 300 mg tablety
30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Německo

8. REGISTRČNÍ ČÍSLO

Purinol 100 mg tablety: 29/569/93-A/C

Purinol 300 mg tablety: 29/569/93-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 7. 1993 / 18. 1. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 1. 2025