

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Milurit 150 mg tablety

Milurit 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Milurit 150 mg tablety: allopurinolum 150 mg v jedné tabletě.

Milurit 200 mg tablety: allopurinolum 200 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Milurit 150 mg tablety: bílá nebo šedobílá, oválná tableta na jedné straně se stylizovaným E 353 a na druhé s půlicí rýhou. Délka tablety je okolo 11 mm a šířka okolo 5 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Milurit 200 mg tablety: bílá nebo šedobílá, oválná tableta na jedné straně se stylizovaným E 354 a na druhé s půlicí rýhou typu SNAP. Délka tablety je okolo 11,5 mm a šířka okolo 6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Všechny formy hyperurikemie, které nelze kontrolovat dietou, včetně sekundární hyperurikemie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci krystalů kyseliny močové (ledvinové kameny).
- Léčba rekurentních smíšených krystalů z kalcium-oxalátu při současné hyperurikemii, kdy dostatečný příjem tekutin, dietní a podobná opatření selhala.

Děti a dospívající

- Sekundární hyperurikemie různého původu
- Urátová nefropatie při léčbě leukemie
- Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom (částečný nebo úplný deficience hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy) a deficience adenin-fosforibosyltransferázy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí:

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 (viz *Porucha funkce ledvin*).

Navrhují se následující dávkovací schémata:

100 až 200 mg denně při lehkých stavech,
300 až 600 mg denně při středně závažných stavech,
700 až 900 mg denně při závažných stavech.

Pokud je požadována dávka v mg/kg tělesné hmotnosti, je třeba užívat 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Pediatrická populace (děti a dospívající do 15 let):

Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. U dětí je užívání indikováno vzácně, s výjimkou maligních stavů (zejména při leukemii) a určitých enzymatických poruch, jako je Lesch-Nyhanův syndrom.

Starší pacienti:

Vzhledem k absenci konkrétních údajů má být použita nejnižší dávka, která způsobí uspokojivé snížení hladiny urátů. Zvláštní pozornost má být věnována doporučením při poruchách funkce ledvin a v jistých případech uvedených v bodě 4.4 (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin:

Jelikož se alopurinol a jeho metabolity vylučují ledvinami, může porucha funkce ledvin vést k retenci léčivé látky a/nebo jejích metabolitů s následným prodloužením plasmatických poločasů.

Jako pomůcka k úpravě dávkování při poruše funkce ledvin může sloužit následující schéma:

Clearance kreatininu	Denní dávka
>20 ml/min	Normální dávka
10 až 20 ml/min	100 až 200 mg denně
<10 ml/min	100 mg/den nebo prodloužení dávkovacích intervalů

Při těžké poruše funkce ledvin může být vhodné užívat méně než 100 mg za den, nebo užívat jednorázové dávky 100 mg v intervalech delších než jeden den.

Je-li k dispozici zařízení ke sledování plasmatické koncentrace oxipurinolu, má být dávka upravena tak, aby se udržovala hladina oxipurinolu v plasmě nižší než 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin je zapotřebí zvláštní opatrnosti při současném podávání alopurinolu a thiazidových diuretik. Alopurinol má být podáván v co nejnižší účinné dávce při důkladném sledování funkce ledvin (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater:

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

Léčba stavů s vysokým obratem urátů, např. neoplazie, Lesch-Nyhanova syndromu:

Před zahájením cytotoxické léčby je vhodné upravit stávající hyperurikemii a/nebo hyperurikosurii alopurinolem. Je důležité zajistit dostatečnou hydrataci a udržet optimální diurézu a snažit se alkalizovat moč, aby se zvýšila rozpustnost urátu/kyseliny močové v moči. Dávkování alopurinolu se má držet ve spodní části doporučeného dávkovacího rozmezí.

Pokud urátová nefropatie nebo u jiná patologie vedla k oslabení renálních funkcí, je třeba dodržovat doporučení uvedené v části *Porucha funkce ledvin*.

Tyto kroky mohou snížit riziko xantinových a/nebo oxipurinolových depozit komplikujících klinický stav (viz také body 4.5 a 4.8).

Monitorovací doporučení:

Dávkování má být ve vhodných intervalech monitorováno a upraveno podle koncentrace kyseliny močové v séru a hladiny urátů/kyseliny močové v moči.

Dávkování doporučené při kožních reakcích:

Pokud se objeví kožní reakce, podávání alopurinolu musí být *okamžitě* zastaveno. Po odeznění mírných reakcí a po pečlivém zvážení rizik, může být alopurinol znovu užíván v nízké dávce (například 50 mg/den). Poté může být dávka postupně zvyšována za monitorování kožní reakce a dalších možných nežádoucích účinků. Pokud se vyrážka opakuje, alopurinol musí být vyřazen *trvale*, protože může dojít k další závažné alergické reakci (viz bod 4.8).

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Milurit se má užívat perorálně jednou denně po jídle. Je dobře snášen, především po jídle. Pokud denní dávka překročí 300 mg a projevuje se gastrointestinální intolerance, může být vhodné rozdělit denní dávku přípravku.

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

Hypersenzitivní syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Reakce z přecitlivělosti na alopurinol se mohou projevovat mnoha různými způsoby, včetně makulopapulárního exantému, hypersenzitivního syndromu (známý též jako DRESS) a ***Stevens-Johnsonova syndromu (SJS)/toxické epidermální nekrolýzy (TEN)***. Tyto reakce jsou klinickými diagnózami, přičemž jejich klinické projevy jsou základem rozhodování. Pokud se takové reakce objeví kdykoli během léčby, musí se alopurinol ihned vysadit. V případě hypersenzitivního syndromu a SJS/TEN nesmí být již alopurinol nikdy pacientovi znovu nasazen. Při rozvoji hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů (viz bod 4.8 *Poruchy imunitního systému a Poruchy kůže a podkožní tkáně*).

Alela HLA-B*5801

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B*5801 souvisí s rizikem rozvoje hypersenzitivního syndromu souvisejícího s alopurinolem a SJS/TEN. Frekvence výskytu alely HLA-B*5801 se mezi etnickými skupinami velmi liší: u čínské populace (národnost Chan) dosahuje až 20 %, ***u Thajců 8 až 15 %***, u korejské populace okolo 12 % a u jedinců japonského a evropského původu dosahuje 1 až 2 %.

U podskupin pacientů, u nichž je známo, že mají vysokou prevalenci této alely, je nutno před zahájením léčby alopurinolem zvážit screening na HLA-B*5801. Chronické onemocnění ledvin může toto riziko u těchto pacientů dále zvýšit. Pokud u pacientů s čínskými předky národnosti Chan, pacientů thajského nebo korejského původu není genotypizace na HLA-B*5801 k dispozici, je nutno před zahájením léčby přínosy důkladně zvážit a musí se mít za to, že případné zvýšené riziko převažují. U jiných populací pacientů nebylo využití genotypizace zkoumáno.

Pokud je o pacientovi známo, že je nositelem HLA-B*5801 (zvláště ***u pacientů s čínskými předky národnosti Chan, pacientů thajského nebo korejského původu***), nemá se léčba alopurinolem zahajovat, ledaže by neexistovaly žádné jiné rozumné terapeutické možnosti a mělo by se za to, že přínos léčby toto riziko převyšuje. Je třeba pečlivě sledovat možné příznaky hypersenzitivního syndromu nebo SJS/TEN, přičemž je nutno informovat pacienta o nutnosti okamžitého ukončení léčby při prvním výskytu příznaků.

SJS/TEN se může vyskytnout i u pacientů, u nichž bylo shledáno, že jsou negativní ohledně HLA-B*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.

Chronická porucha funkce ledvin

U pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin užívajících současně diuretika, zvláště thiazidy, může být v souvislosti s alopurinolem zvýšené riziko vzniku hypersenzitivní reakce včetně SJS/TEN. V takovém případě je třeba pečlivě sledovat možné příznaky hypersenzitivního syndromu y nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti léčbu ihned a trvale ukončit při prvním výskytu příznaků (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů se sníženou funkcí jater nebo ledvin je nutno užívat nižší dávky (viz bod 4.2). Pacienti léčení na hypertenzi nebo srdeční nedostatečnost, např. diuretika nebo ACE inhibitory, mohou mít souběžně sníženou funkci ledvin, a proto má být u této skupiny alopurinol podáván s opatrností.

Asymptomatická hyperurikemie

Asymptomatická hyperurikemie sama o sobě není obecně považována za indikaci pro užití přípravku Milurit. Tento stav může napravit úprava příjmu tekutin a stravy a zvládnutí základní příčiny.

Akutní záchvat dny

Léčba alopurinolem se nezačíná, dokud akutní záchvat dny kompletně neodezněl, protože by se mohly vyvolat další záchvaty.

V počátečních stádiích léčby alopurinolem se může stejně jako u urikosurik rozvinout akutní záchvat dnavé artritidy. Proto se doporučuje po dobu nejméně jednoho měsíce profylakticky podávat vhodné protizánětlivé léčivo nebo kolchicin. Rady o podrobnostech vhodného dávkování a o zvláštních opatřeních a upozorněních je třeba vyhledat v literatuře.

Jestliže se u pacientů užívajících alopurinol vyvine akutní záchvat dny, je třeba pokračovat v léčbě stejnými dávkami a zároveň léčit akutní záchvat odpovídajícím protizánětlivým léčivem.

Azathioprin nebo 6-merkaptopurin

Alopurinol se nesmí předepisovat pacientům léčeným azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem, ledaže by byla dávka těchto léčiv snížena na 25 % původně předepsované dávky (viz bod 4.5).

Xantinová depozita

U stavů, při kterých je výrazně zvýšena tvorba urátů (např. nádorové nemoci a jejich léčba, Lesch-Nyhanův syndrom), by se absolutní koncentrace xantinu v moči mohla ve vzácných případech zvýšit natolik, aby umožnila tvorbu depozit v močovém traktu. Toto riziko může být sníženo zajištěním dostatečné hydratace s cílem dosáhnout optimálního ředění moči.

Zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou

Odpovídající léčba přípravkem Milurit povede k rozpuštění velkých kamenů tvořených kyselinou močovou v ledvinné pánvičce s malým rizikem jejich zaklínění v močovodu.

Při léčbě ledvinové dny a kamenů z kyseliny močové má být objem vytvářené moči nejméně 2 litry za den a pH moči by mělo být udržováno v rozmezí 6,4 až 6,8.

Hemochromatóza

Primární účinek alopurinolu při léčbě dny spočívá v inhibici enzymu xantinoxidázy. Xantinoxidáza se může podílet na redukci a clearance železa uloženého v játrech. V některých studiích s hlodavci bylo zjištěno zvýšené hromadění železa u zvířat léčených alopurinolem, zatímco v jiných nikoliv. Ve studii s 28 zdravými dobrovolníky nebyly při podávání alopurinolu zjištěny žádné změny hromadění železa v játrech. Studie u lidí, které by sledovaly bezpečnost podávání alopurinolu pacientům s hemochromatózou, nejsou k dispozici. Alopurinol má být pacientům nebo jejich blízkým příbuzným podáván s opatrností.

Onemocnění štítné žlázy

V dlouhodobé, pokračující, otevřené studii byly u pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5,8 %) pozorovány zvýšené hodnoty TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$). ***Pokud se alopurinol používá u pacientů s poruchou funkce štítné žlázy, je potřebná opatrnost.***

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 xantinoxidázy. Při současném podávání 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu s alopurinolem je nutné podávat pouze jednu čtvrtinu obvyklé dávky 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu, protože inhibice xantinoxidázy prodlužuje jejich aktivitu. Pokud se dávka nesníží, mohou sérové koncentrace těchto léčivých přípravků dosáhnout toxických hladin.

Vidarabin (adeninarabinosid):

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

Salicyláty a urikosurika:

Oxipurinol, hlavní metabolit alopurinolu s vlastním terapeutickým účinkem, se vylučuje ledvinami podobně jako urát. Proto látky s urikosurickým účinkem – např. probenecid nebo vysoké dávky salicylátů – mohou urychlit exkreci oxipurinolu. 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 aktivity, 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 lze vysvětlit tím, že xantinoxidáza se u člověka účastní biotransformace theofylinu. Hladiny theofylinu je třeba monitorovat u pacientů, kteří zahajují terapii alopurinolem nebo zvyšují jeho dávky.

Ampicilin/amoxicilin

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

Cytostatika (např. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, mechlorethamin):

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamidu, doxorubicinu, bleomycinu, prokarbazinu, alkylhalogenidů) se mohou objevit krevní dyskrasie častěji, než když se tyto látky podávají samotné. Proto je nutno pravidelně vyšetřovat krevní obraz.

U pacientů s neoplastickými onemocněními (jinými než leukemie) byl za přítomnosti alopurinolu hlášen zvýšený výskyt útlumu kostní dřeně cyklofosfamidem a jinými cytotoxickými látkami. V dobře kontrolované studii u pacientů léčených cyklofosfamidem, doxorubicinem, bleomycinem, prokarbazinem a/nebo mechlorethaminem (chlormethin-hydrochloridem) se však neukázalo, že by alopurinol zvyšoval toxické účinky těchto cytotoxických látek.

Hydroxid hlinitý:

Pokud se současně užívá hydroxid hlinitý, mohou být účinky alopurinolu oslabeny. Tyto léky se mají užívat s nejméně 3hodinovým odstupem.

Cyklosporin:

Údaje naznačují, že plasmatická 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 při současné terapii alopurinolem (300 mg denně) plasmatické hodnoty $C_{\max}$ a AUC didanosinu přibližně dvojnásobné, bez změny terminálního poločasu. Současné podávání těchto dvou léků se obecně nedoporučuje. Je-li současné užívání nevyhnutelné, může být nutné snížit dávkování didanosinu a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

ACE inhibitory:

Současné užívání s alopurinolem je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku leukopenie, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Proto se doporučuje opatrnost.

Při současném užívání alopurinolu s inhibitory ACE, zejména při poruše funkce ledvin, bylo hlášeno zvýšené riziko hypersenzitivity.

Při současném podávání alopurinolu a kaptoprilu může být zvýšeno riziko kožních reakcí, zvláště v případech chronického selhání ledvin.

Diuretika:

Byla hlášena interakce mezi alopurinolem a furosemidem, která způsobuje zvýšení koncentrace urátu v séru a oxipurinolu v plasmě.

Pokud se alopurinol podával s diuretiky, zejména thiazidy, především při poruše funkce ledvin, bylo hlášeno zvýšené riziko přecitlivělosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Důkazy o bezpečnosti alopurinolu v těhotenství u lidí jsou nedostatečné, i když se hojně používá po mnoho let bez zjevných negativních následků (viz bod 5.3).

Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě.

Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. ***Alopurinol se při kojení nedoporučuje.***

U ženy užívající 300 mg alopurinolu denně byla v mateřském mléce prokázána koncentrace alopurinolu 1,4 mg/l a oxipurinolu 53,7 mg/l. Účinky na kojení nebyly pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících alopurinol byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je somnolence, závratě a ataxie, mají být pacienti opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo účastí

na nebezpečných činnostech, dokud si nebudou dostatečně jisti, že alopurinol nepříznivý vliv na jejich výkon nemá.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tuto látku není k dispozici žádná klinická dokumentace z poslední doby, kterou by bylo možné použít jako podporu pro stanovení frekvence nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podané dávce a rovněž při podávání v kombinaci s jinými léčivy.

Kategorie pro frekvenci použité pro zařazení níže uvedených nežádoucích účinků byly určeny pro většinu nežádoucích účinků odhadem, vhodná data pro výpočet incidence však nejsou k dispozici. Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh byly považovány za vzácné nebo velmi vzácné.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$),

velmi vzácné ($< 1/10000$),

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky spojené s alopurinolem jsou v celkové léčené populaci vzácné a většinou méně závažné. Incidence je vyšší při současných poruchách funkce ledvin a/nebo jater.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	velmi vzácné	furunkl
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	agranulocytóza ¹ , aplastická anémie ¹ , trombocytopenie ¹ , granulocytóza, leukopenie, leukocytóza, eozinofilie a čistá aplazie červené krevní řady,
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita ²
	velmi vzácné	angioimunoblastický T-lymfom ³ , anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	diabetes mellitus, hyperlipidémie
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	deprese
Poruchy nervového systému	velmi vzácné	kóma, paralýza, ataxie, periferní neuropatie, parestezie, somnolence, bolesti hlavy, dysgeuzie
	není známo	aseptická meningitida
Poruchy oka	velmi vzácné	katarakta, zhoršení zraku, makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu	velmi vzácné	vertigo
Srdeční poruchy	velmi vzácné	angina pectoris, bradykardie
Cévní poruchy	velmi vzácné	hypertenze
Gastrointestinální poruchy	méně časté	zvracení ⁴ , nauzea ⁴ , průjem

	velmi vzácné	hemateméza, steatorea, stomatitida, změny defekačních stereotypů
	není známo	bolesti břicha
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	abnormální výsledky testů jaterních funkcí ⁵
	vzácné	hepatitida (včetně nekrózy jater a granulomatózní hepatitidy) ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
	vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza ⁶
	velmi vzácné	angioedém ⁷ , léková vyrážka, alopecie, změny barvy vlasů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	velmi vzácné	svalové bolesti
Poruchy ledvin a močových cest	vzácné	urolitiáza
	velmi vzácné	hematurie, azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	velmi vzácné	infertilita u mužů, erektilní dysfunkce, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi vzácné	edém, malátnost, astenie, horečka ⁸
Vyšetření	časté	zvýšení TSH v krvi

¹Velmi vzácně byly hlášeny případy trombocytopenie, agranulocytózy a aplastické anemie, a to zejména u osob s poruchou funkce ledvin a/nebo jater a zdůraznily tak potřebu zvláštní péče u této skupiny pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

²Vzácně se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně kožních reakcí spojených s exfoliací, horečkou, lymfadenopatií, artralgií a/nebo eosinofilií včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), (viz Poruchy kůže a podkožní tkáň). Související vaskulitida a tkáňová reakce se mohou projevit různými způsoby včetně hepatitidy, poruchy funkce ledvin, akutní cholangitidy, xanthinových kamenů a velmi vzácně epileptickým záchvatem. Velmi vzácně byl hlášen anafylaktický šok. V případě takovéto reakce, která se může vyvinout kdykoli v průběhu léčby, se musí léčba přípravkem Milurit *ihned a trvale* ukončit.

Opožděná multiorgánová hypersenzitivní reakce (známá jako hypersenzitivní syndrom nebo DRESS), kdy se v různých kombinacích může objevit horečka, vyrážka, vaskulitida, lymfadenopatie, pseudolymfom, artralgie, leukopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, abnormální jaterní testy a syndrom mizejících žlučových (destrukce nebo mizení intrahepatálních žlučových). 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 přípravek Milurit *ihned a narvalo* vysadit.

u pacientů s hypersenzitivním syndromem a SJS/TEN nemá být přípravek znovu nasazen. Při léčbě hypersenzitivní kožní reakce mohou být přínosné kortikosteroidy.

U generalizovaných hypersenzitivních reakcí bylo obvykle přítomno postižení ledvin a/nebo jater, zejména pokud se jednalo o fatální případy (viz bod 4.4).

³Angioimunoblastický T-lymfom byl popsán velmi vzácně po biopsii při generalizované lymfadenopatii. Zdá se, že je po vysazení alopurinolu reverzibilní.

⁴V dříve provedených klinických studiích byly hlášeny stavy nauzey a zvracení. Další sledování však naznačilo, že tyto účinky nejsou významným problémem a lze jim zabránit užíváním alopurinolu po jídle.

⁵Porucha funkce jater byla hlášena bez zjevných známek více generalizované hypersenzitivity.

⁶Kožní reakce jsou nejčastějšími symptomy a mohou se vyskytnout kdykoliv během léčby. Reakce se mohou projevit jako svědivá, makulopapulární, někdy šupinatá nebo nachová vyrážka, vzácně jako exfoliativní změny, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). Nejvyšší riziko vzniku SJS a TEN, nebo jiných závažných hypersenzitivních reakcí, je během prvních týdnů léčby. Nejlepší výsledky při zvládnutí takové reakce pocházejí z včasné diagnostiky a okamžitého přerušení podávání jakéhokoli podezřelého

léku. Pokud se takovéto reakce vyskytnou, je nutné přípravek Milurit okamžitě vysadit. Po uzdravení z mírných reakcí lze alopurinol znovu nasadit v nízké dávce (např. 50 mg/den), kterou lze postupně zvyšovat. Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B*5801 souvisí s rizikem rozvoje hypersenzitivního syndromu souvisejícího s alopurinolem a SJS/TEN. Pokud se kožní reakce vyskytne znovu, je třeba alopurinol okamžitě a trvale vysadit, protože se může objevit závažnější hypersenzitivita (viz *Poruchy imunitního systému*). Pokud nelze vyloučit SJS/TEN nebo jiné závažné alergické reakce, není možné, vzhledem k možným závažným nebo dokonce fatálním reakcím, znovu podávat alopurinol. Základem pro rozhodování zůstává klinická diagnóza SJS/TEN. Dojde-li k takové reakci kdykoliv v průběhu léčby, má být alopurinol vysazen okamžitě a trvale.

⁷Angioedém se vyskytoval se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce nebo bez těchto známek a příznaků.

⁸Výskyt horečky byl hlášen společně se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo bez těchto známek a příznaků (viz *Poruchy imunitního systému*).

⁹Při výskytu zvýšených hladin TSH nebyl v relevantních studiích hlášen dopad na hladiny volného T4 ani hladiny TSH ukazující na subklinickou hypotyreózu.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při požití až 22,5 g alopurinolu nebyly hlášeny nežádoucí účinky.

U pacienta, který užil 20 g alopurinolu, byly hlášeny příznaky a známky zahrnující nauzeu, zvracení, průjem a závratě. K uzdravení došlo po použití obecných podpurných opatření.

Silná absorpce alopurinolu může vést k významné inhibici xantinoxidázové aktivity, což by nemělo mít nežádoucí účinky, jestliže nedochází k ovlivnění současně podávaných léčiv, zejména 6-merkaptopurinu a/nebo azathioprinu.

Léčba:

Specifické antidotum není známo.

Vylučování alopurinolu a jeho metabolitů močí usnadňuje přiměřená hydratace. Je-li to nutné, může se použít hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k léčbě dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové
ATC kód: M04AA01

Mechanismus účinku

Alopurinol je inhibitor xantinoxidázy. Alopurinol a jeho hlavní metabolit oxipurinol snižují hladinu kyseliny močové v plasmě a moči tím, že inhibují enzym xantinoxidázu, který katalyzuje oxidaci hypoxantinu na xantin a xantin na kyselinu močovou. Kromě inhibice metabolismu purinů je u některých hyperurikemických pacientů potlačena i biosyntéza purinů *de novo*, a to zpětnovazebnou inhibicí hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy. Další metabolity alopurinolu zahrnují alopurinolribosid a oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Alopurinol je aktivní po perorálním podání, přičemž z horní části gastrointestinálního traktu se absorbuje rychle. Studie zjistily přítomnost alopurinolu v krvi 30 až 60 minut po podání. Odhady biologické dostupnosti se pohybují mezi 67 a 90 %. Maximální plasmatické hladiny alopurinolu se obvykle dosáhne přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání, rychle však klesá a po 6 hodinách je sotva zjištělná. Maximální hladiny oxipurinolu se obvykle dosáhnou 3 až 5 hodin po perorálním podání alopurinolu a jsou mnohem trvalejší.

Distribuce

Alopurinol se na plasmatické proteiny váže jen zanedbatelně, a proto se rozdílnosti vazby na proteiny nepovažují za faktor významně ovlivňující clearance. Zdánlivý distribuční objem alopurinolu je přibližně 1,6 l/kg, což naznačuje relativně rozsáhlý přestup do tkání. Koncentrace alopurinolu ve tkáních nebyla u lidí hodnocena, ale je pravděpodobné, že alopurinol a oxipurinol budou přítomny v nejvyšších koncentracích v játrech a střevní sliznici, kde je aktivita xantinoxidázy vysoká.

Biotransformace

Hlavním metabolitem alopurinolu je oxipurinol. Dalšími metabolity alopurinolu jsou alopurinol-ribosid a oxipurinol-7-ribosid.

Eliminace

Přibližně 20 % požitého alopurinolu se během 48-72 hodin vyloučí stolicí. K eliminaci alopurinolu dochází převážně metabolickou přeměnou na oxipurinol xantinoxidázou a aldehydoxidázou, přičemž močí se vyloučí méně než 10 % nezměněné látky. Plasmatický poločas alopurinolu je zhruba 0,5 až 1,5 hodiny.

Oxipurinol je méně účinným inhibitorem xantinoxidázy než alopurinol, ale plasmatický poločas oxipurinolu je mnohem delší. Odhady se u člověka pohybují od 13 do 30 hodin. Proto se po jedné denní dávce alopurinolu účinná inhibice xantinoxidázy udržuje po dobu 24 hodin. Pacienti s normální funkcí ledvin oxipurinol postupně akumulují, dokud se nedosáhne rovnovážných plasmatických koncentrací oxipurinolu. Pacienti užívající 300 mg alopurinolu denně budou mít obvykle plasmatické koncentrace oxipurinolu 5-10 mg/l.

Oxipurinol se vylučuje močí v nezměněné formě, má však dlouhý eliminační poločas, protože podléhá tubulární reabsorpci. Zjištěné hodnoty eliminačního poločasu se pohybují od 13,6 do 29 hodin. Velké rozdíly v těchto hodnotách lze přičíst rozdílu v uspořádání studie a/nebo rozdílu clearance kreatininu u jednotlivých pacientů.

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance alopurinolu a oxipurinolu je u pacientů se sníženou funkcí ledvin výrazně snížena, což při chronické terapii vede ke zvýšeným plasmatickým hladinám. Pacienti s poruchou funkce ledvin, u nichž hodnoty clearance kreatininu ležely mezi 10 a 20 ml/min, měli po dlouhodobém podávání 300 mg alopurinolu denně plasmatické koncentrace oxipurinolu přibližně 30 mg/l. To je přibližně taková koncentrace, již lze u osob s normální renální funkcí dosáhnout dávkami 600 mg/den. Proto je u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná redukce dávky přípravku Milurit.

Farmakokinetika u starších osob

Nezdá se, že by kinetika léčivé látky byla změněna z jiných příčin, než je zhoršení funkce ledvin (viz *Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Cytogenetické studie ukazují, že alopurinol *in vitro* nevyvolává v lidských krevních buňkách chromozomální aberace při koncentracích do 100 µg/ml, ani *in vivo* při dávkách do 60 mg/den po průměrnou dobu podávání 40 měsíců.

Alopurinol nevede *in vitro* k tvorbě nitrosloučenin ani neovlivňuje lymfocytární transformaci.

Výsledky biochemických a jiných cytologických vyšetření silně naznačují, že alopurinol nemá negativní vliv na DNA v žádném stadiu buněčného cyklu a není mutagení.

Karcinogenita

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

Teratogenita

V jedné studii, v níž byly myším 10. nebo 13. den březosti intraperitoneálně podány dávky 50 nebo 100 mg/kg, byl zjištěn abnormální vývoj plodů, nicméně v podobné studii u potkanů, kterým byla podána dávka 120 mg/kg 12. den březosti, nebyly žádné abnormality pozorovány. Rozsáhlé studie 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. až 16. den březosti žádný teratogenní účinek alopurinolu neprokázaly.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Želatina
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

30, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nebo 120 tablet v lahvičce z hnědého skla, uzavřené plastovým uzávěrem s garancí neporušenosti s tlumičem nárazu, vložené do krabičky s příbalovou informací pro pacienta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapest
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Milurit 150 mg tablety: 29/337/17-C
Milurit 200 mg tablety: 29/338/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 9. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024