

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Allospes, 100 mg, tabletki

Allospes, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 100 mg allopurynolu.

Każda tabletka zawiera 300 mg allopurynolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 100 mg zawiera 33 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 300 mg zawiera 99 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki 100 mg: biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła, niepowlekana tabletka z napisem "AW" z jednej strony i gładka z drugiej strony, o średnicy ok. 8,0 mm.

Tabletki 300 mg: biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła ze ściętymi krawędziami, niepowlekana tabletka z napisem "AX" z jednej strony i gładka z drugiej strony, o średnicy ok. 11,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Allospes jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia wytwarzania moczanów lub kwasu moczowego w chorobach, w których ich odkładanie już nastąpiło (np. dnawe zapalenie stawów, guzki dnawe, kamica nerkowa) lub w stanach klinicznych, w których istnieje takie ryzyko (np. leczenie nowotworów potencjalnie prowadzące do ostrej nefropatii moczanowej).

Główne stany kliniczne, w których może nastąpić odkładanie moczanów/kwasu moczowego to:

- dna samoistna;
- kamica moczanowa;
- ostra nefropatia moczanowa;
- choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub wywołane jest leczeniem cytotoksycznym;
- zaburzenia czynności niektórych enzymów, prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.:
 - fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. zespół Lesch-Nyhana);
 - glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu);
 - syntetazy fosforybozylpirofosforanowej;

- amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej;
- fosforybozylotransferazy adeninowej.

Produkt leczniczy Allospes jest wskazany w leczeniu kamicy nerkowej z 2,8-dihydroksyadeninowymi (2,8-DHA) kamieniami nerkowymi, powstałymi w wyniku zmniejszonej aktywności fosforybozylotransferazy adeninowej.

Produkt leczniczy Allospes jest wskazany w leczeniu nawracającej kamicy nerkowej, z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykozią, w przypadku gdy próby leczenia dietą, płynami i innymi sposobami okazały się nieskuteczne.

Dzieci i młodzież

- Wtórna hiperurykemia różnego pochodzenia.
- Nefropatia moczanowa w przebiegu leczenia białaczki.
- Zaburzenia związane z dziedzicznym niedoborem enzymów, zespół Lescha-Nyhana (częściowy niedobór lub całkowity brak fosforybozylotransferazy hipoksyantynowo-guaninowej) oraz niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Podawanie produktu leczniczego Allospes należy rozpocząć od stosowania małej dawki, np. 100 mg na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Początkową dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy wpływ stosowanej dawki na stężenie moczanów w surowicy nie jest zadowalający. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

100 mg do 200 mg na dobę w stanach lekkich;

300 mg do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich;

700 mg do 900 mg na dobę w stanach ciężkich.

W celu zmniejszenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, dawki większe niż 300 mg należy podawać w dawkach podzielonych nieprzekraczając 300 mg w dowolnym momencie. Jeśli konieczne jest obliczenie dawki na kilogram masy ciała, należy stosować następujący zakres dawek: 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

Monitorowanie pacjentów

We właściwych odstępach czasu należy oznaczać stężenie moczanów w surowicy i w moczu oraz kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na brak danych, dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku, należy stosować najmniejsze dawki, które spowodują uzyskanie zadowalającego zmniejszenia stężenia moczanów. Należy zwracać szczególną uwagę na wskazówki zawarte w punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek* oraz w punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności nerek

Allopurynol i jego metabolity wydalone są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji produktu leczniczego i (lub) jego metabolitów, a w konsekwencji do wydłużenia ich okresów półtrwania w osoczu.

Poniższy schemat może służyć jako wskazówka do dostosowania dawki u dorosłych:

Klirens kreatyniny (wartość prawidłowa od 60 do 120 ml/min)	Dawkowanie przy zaburzonej czynności nerek
> 20 ml/min	zwykła dawka
od 10 do 20 ml/min	od 100 do 200 mg na dobę
< 10 ml/min	100 mg/dobę lub dłuższe odstępy między dawkami

Jeśli możliwe jest monitorowanie stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurynolu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynolu w osoczu było mniejsze niż 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

Allopurynol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy dwa lub trzy razy w tygodniu, należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300-400 mg allopurynolu bezpośrednio po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć stosowane dawki produktu leczniczego. Zaleca się okresowe wykonywanie testów czynnościowych wątroby we wstępnym okresie leczenia.

Leczenie chorób z intensywnym obrotem moczanowym, np. w chorobach nowotworowych, w zespole Lescha-Nyhana

Dawkowanie allopurynolu należy stosować w dawkach mieszczących się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania.

W przypadku pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*.

Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka odkładania złogów ksantyny i (lub) oksypurynolu, co mogłoby niekorzystnie wpłynąć na stan kliniczny pacjenta. Patrz także punkty 4.5 i 4.8.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat: 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci jest rzadko wskazane, z wyjątkiem chorób nowotworowych (szczególnie białaczki) i niektórych zaburzeń enzymatycznych, takich jak zespół Lesch-Nyhana.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Allospes jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki zaleca się stosować doustnie po posiłku aby zwiększyć tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Jeśli dobową dawką jest większa niż 300 mg, produkt leczniczy można podawać w dawkach podzielonych (patrz dawkowanie).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym jako osutka grudkowo-plamista, zespół nadwrażliwości (znany także jako DRESS) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Reakcje te są rozpoznawaniem klinicznymi, a ich postacie kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji. W razie wystąpienia takich reakcji na dowolnym etapie trwania leczenia należy natychmiast przerwać stosowanie allopurynolu. Nie należy ponownie narażać na kontakt z lekiem pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości. (Patrz punkt 4.8 *Działania niepożądane – zaburzenia układu immunologicznego i zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*).

*Allel HLA-B*5801*

Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopurynolem. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 jest bardzo różna między populacjami etnicznymi: wynosi do 20% w populacji chińskiej należącej do grupy etnicznej Han, 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia europejskiego oraz japońskiego.

Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w celu wykrycia HLA-B*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem w podgrupach pacjentów o znanej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLA-B*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem.

Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone.

Jeśli wiadomo, że pacjent jest nosicielem HLA-B*5801 [dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego], nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy DRESS albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów.

Objawy SJS lub TEN mogą wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. diuretykami czy inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność stosując allopurynol w tej grupie pacjentów.

Zaleca się wyrównanie hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii z zastosowaniem produktu leczniczego Allospes przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego. Istotne jest zapewnienie właściwego nawodnienia pacjenta w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczanów lub kwasu moczowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi (w szczególności diuretykami tiazydowymi) może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym SJS i (lub) TEN związanych ze stosowaniem allopurynolu.

Bezobjawowa hiperurykemia

Ogólnie uważa się, że bezobjawowa hiperurykemia nie jest wskazaniem do stosowania allopurynolu i może być wyrównana przez podawanie płynów, zastosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie jej przyczyny.

Ostry napad dny

Nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem przed całkowitym ustąpieniem ostrego napadu dny, ponieważ może to wywołać kolejne napady.

W początkowym okresie leczenia allopurynolem, podobnie jak w przypadku leków moczopędnych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego też, zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zasięgnąć odpowiednich informacji z literatury fachowej, dotyczących szczegółowych zaleceń dawkowania oraz środków ostrożności i ostrzeżeń.

Jeśli u pacjenta przyjmującego allopurynol wystąpi ostry napad dny, należy kontynuować leczenie allopurynolem nie zmieniając dawki produktu leczniczego i jednocześnie podawać odpowiedni lek przeciwzapalny.

Odkładanie się złogów ksantynowych

W stanach, w których występuje znaczne zwiększenie wytwarzania moczanów (np. w chorobach nowotworowych i podczas ich leczenia, w zespole Lescha-Nyhana) całkowite stężenie ksantyny w moczu może, w rzadkich przypadkach, zwiększyć się na tyle, by spowodować odkładanie się złogów ksantynowych w drogach moczowych. Ryzyko to można zminimalizować zapewniając właściwe nawodnienie pacjenta w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych

Ponieważ prawidłowe leczenie allopurynolem doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje niewielka możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie.

Zaburzenia tarczycy

W długotrwałym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Allospes u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-merkaptopuryna i azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, którą inaktywuje oksydaza ksantynowa. Zahamowanie oksydazy ksantynowej przez allopurynol powoduje wydłużenie czasu działania 6-merkaptopuryny i azatiopryny. Dlatego też, podczas stosowania tych związków jednocześnie

z allopurynolem, należy przyjmować tylko $\frac{1}{4}$ zwykle stosowanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny.

Widarabina (arabinozyd adeniny)

Dostępne dane wskazują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny w osoczu. W przypadku jednoczesnego podawania tych dwóch produktów leczniczych konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego

Oksypurynol, który jest metabolitem allopurynolu i wykazuje działanie terapeutyczne, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego też, produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego, takie jak probenecyd, lub salicylany w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszyć skuteczność allopurynolu, jednakże kliniczne znaczenie tej interakcji należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie allopurynol i chlorpropamid, może wystąpić większe ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego. Powodem tego jest możliwość konkurowania allopurynolu i chlorpropamidu podczas wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny

Rzadko zgłaszano przypadki zwiększenia działania przeciwzakrzepowego warfaryny i innych leków z grupy pochodnych kumaryny podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem. Dlatego też wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy uważnie monitorować.

Fenytoina

Allopurynol może hamować utlenianie fenytoiny w wątrobie, ale kliniczne znaczenie tej reakcji nie zostało wykazane.

Teofilina

Zgłaszano hamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm tej interakcji można tłumaczyć tym, że u człowieka oksydaza ksantynowa bierze udział w metabolizmie teofiliny. Należy monitorować stężenie teofiliny u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie allopurynolem lub gdy zwiększana jest jego dawka.

Ampicylina lub amoksycylina

Zgłaszano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów przyjmujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę z allopurynolem, w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących obu produktów leczniczych jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Jednakże zaleca się, jeżeli to tylko możliwe, stosowanie innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycylina u pacjentów leczonych allopurynolem.

Cytostatyki

Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol podaje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne są podawane osobno. Dlatego należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

Cyklosporyna

Doniesienia wskazują, że stężenie cyklosporyny w osoczu może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania allopurynolu. Podczas jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych należy brać pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności cyklosporyny.

Dydanozyna

Jednoczesne stosowanie allopurynolu (w dawce 300 mg na dobę) u zdrowych ochotników oraz u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących dydanozynę powodowało podwojenie wartości C_{max} w osoczu oraz AUC dydanozyny, pozostając bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. W związku z tym może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie allopurynol.

Leki moczopędne

Zgłaszano występowanie interakcji pomiędzy allopurynolem i furosemidem, która związana była ze zwiększonym stężeniem moczanów w surowicy i zwiększonym stężeniem oksypurynolu w osoczu.

Zgłaszano występowanie zwiększonego ryzyka nadwrażliwości podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu z lekami moczopędnymi, szczególnie z diuretykami tiazydowymi oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Zgłaszano zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem allopurynolu wraz z inhibitorami ACE, głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wodorotlenek glinu

Jeśli jednocześnie pacjent przyjmuje wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania allopurynolu u kobiet w ciąży, pomimo jego szerokiego stosowania przez wiele lat bez niekorzystnych następstw. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały, w jednym badaniu, działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a sama choroba niesie za sobą ryzyko dla matki lub nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Wykazano, że stężenia allopurynolu i oksypurynolu w mleku kobiety przyjmującej allopurynol w dawce 300 mg na dobę, wynosiły odpowiednio 1,4 mg/L i 53,7 mg/L. Jednakże brak danych dotyczących wpływu allopurynolu i jego metabolitów na dziecko karmione piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących wpływu allopurynolu na płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na występowanie działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy i ataksja u pacjentów przyjmujących allopurynol, należy zachować szczególną ostrożność do czasu upewnienia się, że allopurynol nie wpływa niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wykonywania niebezpiecznych czynności.

4.8. Działania niepożądane

Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla określenia częstości występowania działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych może być różna w zależności od stosowanej dawki oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami.

Częstości występowania przypisane do wymienionych poniżej działań niepożądanych zostały określone w przybliżeniu, dla większości z tych działań nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu leku do obrotu określono jako występujące rzadko lub bardzo rzadko. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\,000$)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem allopurynolu, występują rzadko w ogólnej populacji leczonych pacjentów i w większości przypadków mają niewielkie nasilenie. Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się w przypadkach współistniejącej choroby nerek i (lub) wątroby.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Czyraczność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza ¹
		Granulocytoza
		Niedokrwistość aplastyczna ¹
		Małopłytkowość ¹
		Leukopenia
		Leukocytoza
		Eozynofilia
		Aplazja układu czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości ²
	Bardzo rzadko	Limfadenopatia angioimmunoblastyczna T-komórkowa ³
		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Cukrzyca
		Hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Śpiączka
		Porażenie

		Ataksja
		Neuropatia obwodowa
		Parestezje
		Senność
		Ból głowy
		Zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaćma
		Zaburzenia widzenia
		Zmiany w obszarze plamki żółtej
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa
		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyst często	Wymioty ⁴
		Nudności ⁴
		Biegunka
	Bardzo rzadko	Krwawe wymioty
		Biegunki tłuszczowe
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
		Zmiana częstości wypróżnień
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyst często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ⁵
	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁶
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ⁷
		Wysypka polekowa
		Nadmierna utrata włosów
		Zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Kamica moczowa
	Bardzo rzadko	Krwiomocz
		Azotaemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Niepłodność u mężczyzn
		Zaburzenia erekcji

		Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Obrzęki
		Apatia
		Osłabienie
		Gorączka ⁸
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi ⁹

1 Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

2 Zespół nadwrażliwości występujący z opóźnieniem i obejmujący jednocześnie wiele narządów (znany jako zespół nadwrażliwości lub DRESS), może obejmować gorączkę, wysypki, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, pseudochłoniaka, ból stawów, leukopenię, eozynofilię, powiększenie wątroby i śledziony, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz zespół zanikających przewodów żółciowych (zniszczenie oraz zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), które mogą występować w różnych kombinacjach. Zmiany mogą wystąpić również w innych narządach (np. wątroba, płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy oraz okrężnica). Jeśli tego rodzaju reakcje wystąpią, co może wydarzyć się w dowolnym momencie leczenia, allopuryinol należy odstawić natychmiast i na stałe.

Nie należy powtórnie podawać produktu leczniczego pacjentom, u których wystąpił zespół nadwrażliwości i SJS/TEN. W leczeniu skórnych reakcji nadwrażliwości można zastosować kortykosteroidy. Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości związane było zwykle ze współistnieniem zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, szczególnie w przypadkach zakończonych zgonem.

3 Bardzo rzadko opisywano przypadki chłoniaka angioimmunoblastycznego komórek T po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu allopuryinolu.

4 We wczesnych badaniach klinicznych odnotowywano występowanie nudności i wymiotów. Późniejsze doniesienia wskazują, że objawy te nie stanowią poważnego problemu i można im zapobiec przyjmując allopuryinol po posiłkach.

5 Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości.

6 Reakcje skórne są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą to być zmiany powodujące świąd, grudkowo-plamiste, niekiedy łuskowate, czasem plamicze i rzadko złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (SJS/TEN). Jeśli takie reakcje wystąpią, allopuryinol należy NATYCHMIAST odstawić. Największe ryzyko pojawienia się zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, a także innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Najlepsze rezultaty w przypadku takich reakcji uzyskuje się za pomocą wczesnej diagnozy oraz natychmiastowego odstawienia leku podejrzanego o spowodowanie tych reakcji. Po ustąpieniu reakcji o łagodnym nasileniu, allopuryinol można, jeśli to potrzebne, podać ponownie zaczynając stosowanie od małej dawki początkowej (np. 50 mg na dobę), dalej stopniowo ją zwiększać. Został wykazany związek

obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem wystąpienia zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych ze stosowaniem allopurynolu. Dotychczas nie zdecydowano o zastosowaniu genotypowania, jako metody przesiewowej przy podejmowaniu decyzji o leczeniu allopurynolem. Jeśli wysypka wystąpi ponownie, allopurynol należy odstawić na stałe, ponieważ mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (patrz *Zaburzenia układu immunologicznego*, punkt 4.8). Jeżeli nie można wykluczyć wystąpienia SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać allopurynolu ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji, nawet kończących się zgonem. Rozpoznanie kliniczne zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, czy ciężkich reakcji nadwrażliwości, pozostaje nadal podstawą w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

7 Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol, jak i bez takich objawów.

8 Zgłaszano występowanie gorączki z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol, jak i bez takich objawów. (patrz punkt 4.8 - *Zaburzenia układu immunologicznego*).

9 Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), stwierdzone w odpowiednich badaniach, nie miało żadnego wpływu na wielkość stężenia wolnej T4, ani też TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Opisano przypadki przyjęcia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych.

U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu odnotowano objawy podmiotowe i przedmiotowe, w tym nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

Sposób postępowania

Wchłonięcie dużych dawek allopurynolu może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba że jednocześnie stosuje się inne leki, a zwłaszcza 6-merkaptopurynę i (lub) azatioprynę. Właściwe nawodnienie organizmu zapewnia utrzymanie optymalnej diurezy i wspomaga wydalanie allopurynolu oraz jego metabolitów. W razie konieczności można zastosować hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego

Kod ATC: M04AA01

Mechanizm działania

Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Allopurynol i jego główny metabolit oksypurynol zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu i moczu poprzez hamowanie oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny i ksantyny do kwasu moczowego.

Działanie farmakodynamiczne

Oprócz hamowania katabolizmu puryn, u niektórych, choć nie u wszystkich pacjentów z hiperurykemią zmniejszeniu ulega biosynteza puryn *de novo* dzięki hamowaniu na drodze sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantino-guaninowej. Do innych metabolitów allopurynolu należą: rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Allopurynol jest aktywny po podaniu doustnym i szybko się wchłania z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wykrywały allopurynol we krwi po 30 do 60 minutach od podania. Szacowana biodostępność waha się od 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 h od doustnego podania allopurynolu, ale szybko się zmniejsza i po 6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągane jest zwykle po 3 do 5 godzin od doustnego podania allopurynolu i utrzymuje się dużo dłużej.

Dystrybucja

Allopurynol w minimalnym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego uważa się, że zmiany w wiązaniu z białkami nie zmieniają istotnie jego klirensu. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 l/kg, co wskazuje na stosunkowo intensywny wychwyt przez tkanki. Nie podawano stężeń allopurynolu w tkankach u ludzi, ale prawdopodobnie allopurynol i oksypurynol będą obecne w największych stężeniach w wątrobie i w błonie śluzowej jelit, gdzie aktywność oksydazy ksantynowej jest duża.

Metabolizm

Głównym metabolitem allopurynolu jest oksypurynol. Pozostałe metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

Eliminacja

Około 20% przyjętej dawki allopurynolu wydalone jest z kałem. Allopurynol ulega wydaleniu głównie po przemianie metabolicznej do oksypurynolu, katalizowanej przez oksydazę ksantynową oraz oksydazę aldehydową. Mniej niż 10% allopurynolu jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi od 0,5 do 1,5 godziny.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale okres półtrwania oksypurynolu w osoczu jest znacznie dłuższy i ocenia się, że wynosi u człowieka około 13-30 godzin. Dlatego też, pojedyncza dobową dawką allopurynolu skutecznie hamuje aktywność oksydazy

ksantynowej przez ponad 24 godziny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie oksypurynolu w osoczu stopniowo zwiększa się, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. U pacjentów przyjmujących allopurynol w dawce 300 mg na dobę stężenie oksypurynolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi zwykle 5-10 mg/l.

Oksypurynol wydalany jest w moczu w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji mieszczą się w zakresie od 13,6 do 29 godzin. Powodem tych dużych rozbieżności mogą być różnice między użytymi metodami badań i (lub) różnice wartości klirensu kreatyniny badanych pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu zmniejsza się znacznie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, co zwiększa stężenie produktu leczniczego w osoczu w przypadku długotrwałego stosowania. U pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosił od 10 do 20 ml/min, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosiło około 30 mg/l po długotrwałym podawaniu allopurynolu w dobowej dawce 300 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, podobne stężenie wystąpiłoby podczas stosowania produktu leczniczego w dawce 600 mg na dobę. Dlatego konieczne jest zmniejszenie dawki allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie wydaje się, aby czynniki inne niż pogorszenie czynności nerek wpływały na kinetykę produktu leczniczego (patrz punkt 5.2 *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Badania cytogenetyczne wskazują, że allopurynol nie indukuje aberracji chromosomalnych w ludzkich komórkach krwi *in vitro* w stężeniach do 100 mikrogramów/ml oraz *in vivo* w dawkach do 600 mg/dobę podawanych średnio przez okres 40 miesięcy.

W badaniach *in vitro* allopurynol nie powodował powstawania związków zawierających grupę nitrozową, ani też nie wpływał na transformację limfocytów.

Wyniki badań biochemicznych i cytologicznych wyraźnie sugerują, że allopurynol nie wywiera szkodliwego wpływu na DNA w żadnej fazie cyklu komórkowego i nie wykazuje właściwości mutagennych.

Rakotwórczość

W badaniach na myszach i szczurach, którym allopurynol podawano przez okres do 2 lat, nie wykazano właściwości rakotwórczych allopurynolu.

Teratogenność

W jednym badaniu na myszach, w którym produkt leczniczy podawano dootrzewnowo w dawce 50 lub 100 mg/kg masy ciała w 10 lub 13 dniu ciąży, wystąpiły uszkodzenia płodu. Jednakże w podobnym badaniu przeprowadzonym na szczurach, w którym produkt leczniczy podawano w dawce 120 mg/kg masy ciała w 12 dniu ciąży, nie zaobserwowano uszkodzeń płodów. Szeroko zakrojone badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu (odpowiednio do 100 mg/kg/dobę, do 200 mg/kg/dobę, do 150 mg/kg/dobę) od 8. do 16. dnia ciąży, nie wykazały działania teratogennego produktu leczniczego.

W badaniach *in vitro* ślinianek płodów mysich w hodowli, przeprowadzonych w celu określenia właściwości embriotoksycznych wykazano, że w stężeniach mniejszych od stężeń toksycznych dla matki produkt leczniczy nie wywiera działania embriotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krospowidon typ B
Skrobia kukurydziana
Powidon K 30
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium zawierający 25, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25893, 25894

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.09.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.01.2024