

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Allopurinol Aurovitas, 100 mg, tabletki

Allopurinol Aurovitas, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 100 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Każda tabletki zawiera 300 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Laktoza jednowodna

Każda tabletki 100 mg zawiera 46,22 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 300 mg zawiera 138,65 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Allopurinol Aurovitas, 100 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, okrągłe (średnicy 8 mm) o ściętych krawędziach tabletki niepowlekane, z wytłoczonym napisem "A" i "1" po obu stronach linii podziału na jednej stronie i gładkie po drugiej. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Allopurinol Aurovitas, 300 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, okrągłe (średnicy 11,5 mm) o ściętych krawędziach tabletki niepowlekane, z wytłoczonym napisem "A" i "3" po obu stronach linii podziału na jednej stronie i gładkie po drugiej. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Leczenie wszystkich postaci hiperurykემii, których nie można kontrolować dietą, w tym hiperurykemia wtórna różnego pochodzenia i powikłania kliniczne stanów przebiegających z hiperurykemią, zwłaszcza jawną dna moczanowa, nefropatia moczanowa oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych.
- Leczenie nawracającej kamicy nerkowej, z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykemią w przypadku gdy próby leczenia dietą, płynami i innymi metodami 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 niedobór fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej) oraz niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

2-10 mg/kg masy ciała na dobę lub 100-200 mg na dobę w stanach lekkich, 300-600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich lub 700-900 mg na dobę w stanach ciężkich. Leczenie allopurynolem należy rozpoczynać w małej dawce, np. 100 mg/dobę, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, a zwiększać ją jedynie, jeśli odpowiedź w postaci stężenia moczanów w surowicy jest niezadowolająca. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. (patrz punkt *Zaburzenia czynności nerek*).

Dzieci (poniżej 15 lat)

Zalecana dawka to 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę podzielonej na 3 oddzielne dawki. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci jest rzadko wskazane, z wyjątkiem chorób nowotworowych, szczególnie białaczki, i niektórych zaburzeń enzymatycznych, takich jak zespół Lescha-Nyhana.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na brak specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalającą redukcję moczanów. Należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Allopuryinol i jego metabolity wydalone są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji leku i (lub) jego metabolitów. W konsekwencji prowadzi to do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. Poniższy schemat może służyć jako instrukcja do dostosowania dawki produktu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek:

Klirens kreatyniny

> 20 ml/min
10 to 20 ml/min
< 10 ml/min

Dawka dobową

zwykła dawka
100 to 200 mg na dobę
100 mg/dobę lub dłuższe odstępy między dawkami

Należy poważnie rozważyć leczenie jeśli występują zaburzenia czynności nerek, rozpocząć leczenie maksymalną dawką 100 mg na dobę i zwiększyć ją tylko wtedy, gdy odpowiedź na leczenie w surowicy i (lub) moczu jest niezadowolająca. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki początkowej mniejszej niż 100 mg na dobę lub też podawanie dawki 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 godziny.

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

Dostosowanie dawki podczas dializy nerkowej

Allopuryinol 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 tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Monitorowanie pacjentów

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Allopurinol Aurovitas należy stosować doustnie raz na dobę, po posiłku. Tabletki należy przyjmować po posiłku, aby zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową. Jeśli dobową dawkę produktu leczniczego jest większa niż 300 mg i wystąpią objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, produkt można podawać w dawkach podzielonych.

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

Stosowanie w ostrym napadzie dny:

Leczenie allopurynolem należy rozpocząć dopiero po całkowitym ustąpieniu ostrego napadu dny moczanowej, ponieważ może on wywołać kolejne napady.

W początkowym okresie leczenia allopurynolem, podobnie jak w przypadku leków urykozurycznych, 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 i środków ostrożności.

Jeżeli u pacjentów otrzymujących allopurynol rozwiną się ostre napady, leczenie należy kontynuować z zastosowaniem tej samej dawki, a jednocześnie leczyć ostry napad dny poprzez zastosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego.

Należy natychmiast zaprzestać stosowania allopurynolu, gdy wystąpi wysypka skórna lub inne objawy nadwrażliwości. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy stosować mniejsze dawki. Pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca, na przykład lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE, mogą mieć współistniejące zaburzenia czynności nerek, a allopurynol powinien być stosowany z ostrożnością w tej grupie.

Bezobjawowa hiperurykemia:

Bezobjawowa hiperurykemia nie jest zwykle wskazaniem do stosowania allopurynolu. Modyfikacja sposobu odżywiania i przyjmowania płynów wraz z leczeniem przyczyny podstawowej może poprawić stan pacjenta.

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. Podczas leczenia dny i kamicy moczowej objętość wytwarzanego moczu powinna wynosić co najmniej 2 litry na dobę, a pH moczu powinno znajdować się w zakresie 6,4-6,8.

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

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako DRESS) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN). Reakcje te są rozpoznawaniem klinicznymi, a ich postaci 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.

Przewlekłe zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie stosują leki moczopędne, w szczególności tiazydy, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym SJS/TEN związanych z allopurynolem. Konieczne jest zwiększenie czujności na wystąpienie objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS / TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego i trwałego przerwania leczenia po pierwszym pojawieniu się objawów (patrz punkt 4.8).

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 rozpocząć leczenia allopurynolem, chyba

że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści przewyższają zagrożenia. Konieczne jest wzmożone nadzorowanie objawów zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN, zaś pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia po wystąpieniu 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 tarczycy

W długotrwałym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (> 5,5 μ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Nietolerancja laktozy

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na każdą tabletkę, to znaczy zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-merkaptopuryna i azatiopryna:

Podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 25% zwykłej dawki. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej i przeciwdziała metabolicznej inaktywacji azatiopryny i 6-merkaptopuryny. Stężenia tych produktów leczniczych w surowicy mogą osiągnąć poziom toksyczny, chyba że zmniejszy się ich dawkę.

Widarabina (arabinozyd adeniny):

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

Salicylany i środki zwiększające wydalanie kwasu moczowego:

Oksypurynol, który jest głównym metabolitem allopurynolu i wykazuje działanie terapeutyczne, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego też leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego, takie jak probenecyd, lub salicylany w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszyć działanie terapeutyczne 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 konkurencji allopurynolu i chlorpropamidu podczas wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny:

Rzadko opisywano 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:

Opisano 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:

Obserwowano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów przyjmujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę i allopuryinol, w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi obu leków 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 allopuryinol podaje się razem z cytotetykami (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 allopurynołu. Podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy brać pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności cyklosporyny.

Dydanozyna:

Jednoczesne stosowanie allopurynołu (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. Ogólnie nie zaleca się jednoczesnego podawania tych dwóch leków. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania allopurynołu i dydanozyny, może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny, a pacjentów należy dokładnie monitorować.

Leki moczopędne

Odnotowano interakcję między allopurynolem i furosemidem, które powoduje zwiększenie stężenia moczanu i osoczowego stężenia oksypurynołu w surowicy.

Zwiększone ryzyko nadwrażliwości zgłaszano w przypadku podawania allopurynołu z lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, szczególnie w zaburzeniach czynności nerek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE):

Zgłaszano ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem allopurynołu wraz z inhibitorami ACE, głównie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wodorotlenek glinu

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania allopurynołu podczas ciąży nie jest wystarczająco udokumentowane. Wyniki badań toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt nie są rozstrzygające (patrz punkt 5.3).

Allopuryinol można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a sama

choroba niesie za sobą ryzyko dla matki lub dziecka.

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Stężenie 1,4 mg/litr allopurynolu i 53,7 mg/litr oksypurynolu zostało wykazane w mleku kobiety przyjmującej allopurynol w dawce 300 mg/dobę. Jednak nie ma danych dotyczących wpływu allopurynolu lub jego metabolitów na dziecko karmione piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie allopurynołem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia 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 oraz wykonywania innych niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość 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	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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 Czysta aplazja erytrocytów
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości ²

	Bardzo rzadko	Limfadenopatia angioimmunoblastyczna T-komórkowa ³ Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Cukrzyca Hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Śpiączka Porażenia Ataksja Neuropatia obwodowa Parestezje Senność Bóle głowy Zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Jałowe 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	Niezbyt 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	Niezbyt często	Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ⁵
	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) ⁶
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ⁷ Wysypka polekowa Łysienie Zmiana koloru włosów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Krwiomocz Mocznica
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Niepłodność u mężczyzn Zaburzenia erekcji Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Obrzęki Ogólne złe samopoczucie Osłabienie Gorączka ⁸
Badania	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 Opóźniona reakcja nadwrażliwości wielonarządowej (znana jako zespół nadwrażliwości lub DRESS) z gorączką, wysypkami skórными, zapaleniem naczyń krwionośnych, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych (limfadenopatia), chłoniakiem rzekomym, bólami stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby oraz zespołem zaniku dróg żółciowych (zniszczenie i zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) występującymi w różnych kombinacjach. Zmiany mogą dotyczyć także innych narządów (np. wątroby, płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego i jelita grubego). Bardzo rzadko zgłaszano szok anafilaktyczny. Wystąpienie takich reakcji może zdarzyć się w każdym momencie leczenia. Allopuryinol powinien być odstawiony NATYCHMIAST I NA STAŁE. Wystąpieniu uogólnionych reakcji nadwrażliwości zazwyczaj towarzyszyły zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, zwłaszcza w przypadkach kończących się zgonem.
- ³ Bardzo rzadko opisywano przypadki limfadenopatii angioimmunoblastycznej T-komórkowej 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). W przypadku wystąpienia takich zmian, allopuryinol należy natychmiast odstawić. Największe ryzyko dla SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Najlepsze wyniki postępowania w takich przypadkach zapewnia wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie każdego podejrzanego leku. Po ustąpieniu zmian o niewielkim nasileniu można, jeśli to konieczne, ponownie podać allopuryinol, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Przed wznowieniem stosowania allopuryinolu należy rozważyć badanie na obecność allelu HLA-B*5801. Jeżeli zmiany skórne wystąpią ponownie allopuryinol należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego). Jeśli nie można wykluczyć SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie zastosować allopuryinolu ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu reakcji. Podstawą do podjęcia decyzji pozostaje kliniczne rozpoznanie SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości.
- ⁷ Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez takich objawów.
- ⁸ Zgłaszano występowanie gorączki z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez takich objawów (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).
- ⁹ Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich

badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie 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

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano przypadki przyjęcia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych. U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu odnotowano między innymi nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia. 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 hamujące biosyntezę 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. Poza hamowaniem katabolizmu puryn, u niektórych, choć nie u wszystkich pacjentów z hiperurykemią zmniejszeniu ulega biosynteza puryn *de novo* dzięki hamowaniu na drodze sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantyno-guaninowej. Do innych metabolitów allopurynolu należą: rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 osiągnęte jest zwykle po 3 do 5 godzin od doustnego podania allopurynolu i utrzymuje się dużo dłużej.

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.

Około 20% przyjętego doustnie allopurynolu wydala się z kałem w ciągu 48-72 godzin. Eliminacja allopurynolu odbywa się głównie na drodze metabolicznej konwersji do oksypurynolu przy udziale oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej, natomiast z moczem wydala się mniej niż 10% niezmiennego leku. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi około 1 do 2 godzin.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale okres półtrwania oksypurynolu w osoczu jest dużo dłuższy. Szacowane wartości u ludzi wahają się od 13 do 30 godzin. W związku z tym skuteczne hamowanie oksydazy ksantynowej utrzymuje się przez 24 h po podaniu allopurynolu w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek dochodzi do stopniowej akumulacji oksypurynolu, aż stężenie oksypurynolu w osoczu osiągnie stan stacjonarny. U takich pacjentów, przyjmujących 300 mg allopurynolu na dobę, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosi zwykle 5-10 mg/l.

Oksypurynol jest wydalany w postaci niezmiennego z moczem, ale ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, ponieważ ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji wahają się od 13,6 godzin do 29 godzin. Duże rozbieżności w podanych wartościach mogą być związane z różnicami w konstrukcji badań i (lub) różnicami w klirensie kreatyniny pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu jest znacznie zmniejszony u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, co prowadzi do zwiększonych stężeń w podczas długotrwałego leczenia. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u których wartości klirensu kreatyniny wynoszą między 10 a 20 ml/min, po przedłużonym leczeniu allopurynolem w dawce 300 mg na dobę stwierdzano stężenia oksypurynolu w osoczu około 30 mg/l. Jest to w przybliżeniu stężenie, które u pacjentów z prawidłową czynnością nerek osiąga się przy dawkach allopurynolu 600 mg na dobę. U chorych z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest więc zmniejszenie dawki allopurynolu.

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku

Kinetyka leku prawdopodobnie nie zmienia się pod wpływem innych czynników niż pogorszenie czynności nerek (patrz *Farmakokinetyka pacjentów 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 ani *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 ujemnego wpływu na DNA w żadnej fazie cyklu komórkowego i nie wykazuje właściwości mutagennych.

Karcynogenność

W badaniach na myszach i szczurach, którym allopurinol 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. Intensywne badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu, odpowiednio na myszach - do 100 mg/kg/dobę, na szczurach - do 200 mg/kg/dobę, i na królikach - do 150 mg/kg/dobę w okresie 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Allopurinol Aurovitas jest dostępny w przezroczystych blistrach PVC/Aluminium i białej nieprzezroczystej butelce z HDPE z zamknięciem z PP z uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Butelki HDPE: 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego

do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 100 mg: 25582
Tabletki 300 mg: 25583

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

Tabletki 100 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-10-03
Tabletki 300 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-10-03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2021-11-15