

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dnor, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 300 mg allopurynolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 145,9 mg laktozy (jednowodnej).

Każda tabletki zawiera 2,6 mg żółcieni pomarańczowej FCF lak glinowy (barwnik azowy) (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane barwy brzoskwiowej, o średnicy około 11 mm, z wytłoczonym napisem 'AL' i '300' po obu stronach linii podziału na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Leczenie wszystkich postaci hiperurykემii, których nie można kontrolować dietą, w tym hiperurykემii wtórnej różnego pochodzenia i powikłań klinicznych stanów przebiegających z hiperurykemią, zwłaszcza jawnej dny moczaniowej, nefropatii moczaniowej oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczaniowych.
- 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Dorośli

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.

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 *Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*).

Dzieci i młodzież

Tabletki zawierają żółcień pomarańczową lak glinowy FCF (barwnik azowy) i nie należy stosować ich u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na brak specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalającą redukcję moczanów. Należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania podane w punkcie *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami 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 z zaburzeniami czynności nerek:

Klirens kreatyniny

> 20 mL/minutę

od 10 do 20 mL/minutę

< 10 mL/minutę

Dawka dobową

zwykła dawka

100 do 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 oksypurynołu w osoczu, to dawkowanie allopurynołu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynołu było mniejsze niż 100 mikromoli/L (15,2 mikrogramów/mL).

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 produktu leczniczego Dnor tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

Pacjenci z zaburzeniami 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 Dnor 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 produktu leczniczego Dnor 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 *Pacjenci z zaburzeniami 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

Tabletki produktu leczniczego Dnor należy stosować doustnie raz na dobę, po posiłku. Produkt leczniczy jest dobrze tolerowany, zwłaszcza jeśli przyjmowany jest po posiłku. Jeśli dobową dawką 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

Nie należy przepisywać allopurynolu pacjentom leczonym azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, chyba że dawka tych leków jest zmniejszona do 25% pierwotnie przepisanej dawki (patrz punkt 4.5).

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.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje zwiększone ryzyko akumulacji allopurynolu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi czy inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując allopurynolu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) i (lub) toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), związanych ze stosowaniem allopurynolu i równoczesnym stosowaniem leków moczopędnych, w szczególności diuretyków tiazydowych. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów w kierunku występowania objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS i (lub) TEN, a pacjentów należy poinformować, aby w razie pojawienia się pierwszych objawów natychmiast i na stałe przerwali leczenie (patrz punkt 4.8).

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.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić trombocytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna, szczególnie u osób z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia oznak i objawów hematologicznych działań niepożądanych należy rozważyć odstawienie allopurynolu.

Odkładanie się złożeń 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 złożeń ksantynowych w drogach moczowych. Ryzyko to można zminimalizować zapewniając właściwe nawodnienie pacjenta w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych: Odpowiednie leczenie allopurynolem doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, z niewielką możliwością zaklinowania się ich 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)

W razie wystąpienia wysypki skórnej lub innych objawów nadwrażliwości należy NATYCHMIAST przerwać stosowanie allopurynolu, ponieważ może to prowadzić do poważniejszych reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 – Zaburzenia układu immunologicznego i Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej). 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) i (lub) toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN). Reakcje te są rozpoznawane klinicznie, 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 i (lub) TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości.

*Allel HLA-B*5801*

Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS i (lub) TEN, związanych ze stosowaniem allopurynolu. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: 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. Nie określono zastosowania genotypowania w innych populacjach pacjentów.

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 przewyższają zagrożenia. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy zespołu nadwrażliwości albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności *natychmiastowego* zaprzestania leczenia w chwili

wystąpienia pierwszych objawów.

Objawy SJS i (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 obserwowano 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.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Żółcień pomarańczowa FCF lak glinowy (barwnik azowy)

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-merkaptopryna i azatiopryna: Podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem dawkę 6-merkaptopryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 25% zwykłej dawki. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej i przeciwdziała metabolicznej inaktywacji azatiopryny i 6-merkaptopryny. 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 tych produktów leczniczych konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i leki 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 produkt leczniczy Dnor i chlorpropamid, może wystąpić większe ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego. Powodem tego jest możliwość konkurencji allopurynolu i chlorpropamidu podczas wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzkrzepowe - pochodne kumaryny: Rzadko opisywano przypadki zwiększenia działania warfaryny i innych leków przeciwzkrzepowych z grupy pochodnych kumaryny podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem. Dlatego też wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzkrzepowe należy uważnie monitorować.

Fenytoina: Allopurynol może hamować utlenianie fenytoiny w wątrobie, ale kliniczne znaczenie tej

reakcji nie zostało wykazane.

Teofilina: Istnieją doniesienia o hamowaniu 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 allopurynol, 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 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. Ogólnie, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych dwóch produktów leczniczych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania allopurynolu i dydanozyny, może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny, a pacjentów należy dokładnie monitorować.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE): Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, związanych z podaniem allopurynolu jednocześnie z inhibitorami ACE, głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na przykład, jednoczesne stosowanie allopurynolu i kaptoprylu może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku przewlekłej niewydolności nerek.

Leki moczopędne: Odnotowano interakcję między allopurynolem i furosemidem, które powoduje zwiększenie stężenia moczanu i osoczowego stężenia oksypurynolu w surowicy. Zwiększone ryzyko nadwrażliwości zgłaszano w przypadku podawania allopurynolu z lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, szczególnie w zaburzeniach czynności nerek.

Wodorotlenek glinu: Jednoczesne przyjmowanie wodorotlenku glinu może prowadzić do zmniejszenia działania allopurynolu. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających bezpieczeństwo stosowania allopurynolu w okresie ciąży u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie są rozstrzygające (patrz punkt 5.3).

Allopurynol 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, przenikają do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania allopurynolu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, senność 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 produktami leczniczymi.

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 produktu leczniczego 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 ($< 1/10\ 000$);

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się w przypadkach współistniejącej choroby nerek i (lub) wątroby.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				czyraczność	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				agranulocytoza ¹ , niedokrwistość aplastyczna ¹ , trombocytopenia ¹ , leukopenia, leukocytoza, eozynofilia i wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości ²		limfadenopatia angioimmunoblastyczna, reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				cukrzyca, hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne				depresja	

Zaburzenia układu nerwowego				śpiączka, porażenia, ataksja, neuropatia, parestezje, senność, ból głowy, zaburzenia smaku	jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka				zaćma, zaburzenia widzenia, zmiany w obszarze plamki żółtej	
Zaburzenia ucha i błędnika				zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca				dławica piersiowa, bradykardia	
Zaburzenia naczyń				nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, nudności ³ , biegunka		nawracające krwawe wymioty, biegunki tłuszczowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmiana częstości wypróżnień	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁴		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ⁵		zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i (lub) toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) ⁶	obrzęk naczynioruchowy ⁷ , rumień trwały, łysienie, odbarwienie włosów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			kamica moczowa	krwiomocz, azotemia/mocznica	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				niepłodność u mężczyzn, zaburzenia erekcji, ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				obrzęki, ogólne złe samopoczucie, osłabienie, gorączka ⁸	
Badania diagnostyczne	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 Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje skórne ze złuszczeniem naskórka, gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, bólami stawów i (lub) eozynofilią, w tym z zespołem Stevensa-Johnsona i toksycznym martwiczym oddzieleniem się naskórka, występują rzadko (patrz: *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*). Związane z tym zapalenie naczyń i odczyny tkankowe mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym zapaleniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek, zapaleniem dróg żółciowych, odkładaniem się złogów ksantynowych i, bardzo rzadko, drgawkami. Bardzo rzadko opisywano wstrząs anafilaktyczny. Tego rodzaju objawy mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Jeżeli wystąpią, produkt leczniczy Dnor należy odstawić *natychmiast i na stałe*. Nie należy ponownie narażać na kontakt z produktem leczniczym pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS i (lub) TEN

Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości. Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości związane było zwykle ze współistnieniem zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, szczególnie w przypadkach zakończonych zgonem.

Bardzo rzadko opisywano przypadki limfadenopatii angioimmunoblastycznej po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu allopurynolu.

Zespół nadwrażliwości występujący z opóźnieniem i obejmujący jednocześnie wiele narządów (znany jako zespół nadwrażliwości lub DRESS), obejmujący gorączkę, wysypki, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, pseudochłoniaka, ból stawów, leukopenię, eozynofilię, powiększenie wątroby i śledziony, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz zespół znikających przewodów żółciowych (niszczenie 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, allopurynol należy odstawić *natychmiast i na stałe*.

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości związane było zwykle ze współistnieniem zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, szczególnie w przypadkach zakończonych zgonem.

³ We wczesnych badaniach klinicznych odnotowywano występowanie nudności i wymiotów. W celu zwiększenia tolerancji ze strony układu pokarmowego, produkt leczniczy Dnor należy przyjmować po posiłku.

⁴ Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości.

⁵ 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 złuszczejące. W przypadku wystąpienia takich zmian, należy *natychmiast* odstawić produkt Dnor. Po ustąpieniu zmian o niewielkim nasileniu można, jeśli to konieczne, ponownie podać allopurynol, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Jeżeli zmiany skórne wystąpią ponownie, allopurynol należy odstawić na stałe, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości.

⁶ Jeśli nie można wykluczyć SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie zastosować allopurynolu ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu reakcji. Podstawą do podjęcia decyzji pozostaje kliniczne rozpoznanie SJS/TEN. Jeśli tego rodzaju reakcje wystąpią w dowolnym momencie leczenia, allopurynol należy odstawić natychmiast i na stałe.

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 spożycia 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 produktu leczniczego Dnor 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 biosyntezę kwasu moczowego, kod ATC: M04AA01

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

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 godziny od doustnego podania allopurynolu, ale szybko się zmniejsza i po 6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągnięte 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 wychwyty 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% przyjętego doustnie allopurynolu wydalana 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 wydalana 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 godziny po podawaniu 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/minutę, 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

Działanie teratogenne

W jednym badaniu na myszach, w którym produkt leczniczy podawano dootrzewnowo w dawce 50 lub 100 mg/kg mc. 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 mc. w 12 dniu ciąży, nie zaobserwowano uszkodzeń płodów. Intensywne badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu (odpowiednio do 100 mg/kg mc./dobę, do 200 mg/kg mc./dobę, do 150 mg/kg mc./dobę) od 8. do 16. dnia ciąży, nie wykazały działania teratogenne 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.

W doświadczeniach na zwierzętach, długotrwałe stosowanie dużych dawek allopurynolu powodowało powstawanie strąków ksantynowych (kamica nerkowa), co prowadziło do zmian morfologicznych w układzie moczowym.

Nie ma dodatkowych danych nieklinicznych uznanych za istotne dla bezpieczeństwa klinicznego poza zawartymi w innych punktach tej Charakterystyki produktu leczniczego.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Żółcień pomarańczowa FCF, lak glinowy (E 110)
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVDC/PVC/Aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 30 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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO