

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALLUPOL, 100 mg, tabletki

ALLUPOL, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Jedna tabletka zawiera 100 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 68,1 mg laktozy jednowodnej.

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Jedna tabletka zawiera 300 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 204,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Tabletki koloru białego, okrągłe, obustronnie płaskie, z linią podziału. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Tabletki koloru białego, okrągłe, o średnicy 12 mm, obustronnie wypukłe, z linią podziału wytłoczoną po jednej stronie tabletki oraz oznakowaniem „300” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- 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 moczanowej, nefropatii moczanowej (np. w trakcie leczenia nowotworów) 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, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne.
- 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 Lescha-Nyhana);

- glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu);
- syntetazy fosforybozylpirofosforanowej;
- amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej;
- fosforybozylotransferazy adeninowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u osób dorosłych

Podawanie allopurynolu należy rozpocząć od stosowania małej dawki leku, 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 „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

od 100 mg do 200 mg na dobę w stanach lekkich;

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

od 700 mg do 900 mg na dobę w stanach ciężkich.

Dawki większe niż

300 mg należy podawać w dawkach podzielonych nie przekraczając 300 mg w dowolnym momencie.

Jeśli konieczne jest obliczenie dawki na kilogram masy ciała, należy stosować następujący zakres dawek: od 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci i młodzież

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

Dawkowanie u pacjentów 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 „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek” oraz w punkcie 4.4.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Allopurinol 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 przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki 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 $\mu\text{mol/L}$ (15,2 mg/L).

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

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego ALLUPOL przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego w celu wyrównania hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii. Istotne jest zapewnienie właściwego nawodnienia pacjenta w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczianów i (lub) kwasu moczowego. Produkt leczniczy ALLUPOL należy stosować w dawkach mieszczących się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania.

W przypadku pacjentów z nefropatią moczaniową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie „Dawkowanie u pacjentów 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 punkt 4.5, 4.8.

Monitorowanie pacjentów

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy ALLUPOL należy stosować doustnie, produkt można przyjmować raz na dobę po posiłku. Produkt leczniczy ALLUPOL jest dobrze tolerowany przez pacjentów, zwłaszcza jeśli przyjmowany jest po posiłkach. Jeśli dobową dawkę produktu leczniczego jest większa niż 300 mg i wystąpią objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, produkt leczniczy 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

6-Merkaptopuryna lub azatiopryna

Należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, ponieważ notowano przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.5).

Zespół nadwrażliwości, zespół Stevens-Johnsona (ang. SJS – Stevens-Johnson Syndrome) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – Toxic Epidermal Necrolysis)

Reakcje nadwrażliwości występujące po zastosowaniu allopurynolu, mogą objawiać się na wiele sposobów, włączając: wysypkę grudkowo-plamistą, zespół nadwrażliwości (znany także jako reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi – DRESS) oraz SJS i (lub) TEN. Wymienione reakcje są diagnozowalne klinicznie, a ich obraz kliniczny pozostaje podstawą do podejmowania decyzji o stosowaniu produktu leczniczego. Jeżeli w dowolnym momencie leczenia występują powyższe reakcje, należy **bezzwłocznie** zaprzestać przyjmowania allopurynolu. Wznowienia leczenia nie należy podejmować u pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS i (lub) TEN. W przypadku reakcji nadwrażliwości można zastosować terapię kortykosteroidami. (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane – Zaburzenia układu immunologicznego oraz Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”).

Allel HLA-B*5801

Wykazano, iż allel HLA-B*5801 jest powiązany z ryzykiem rozwinięcia zespołu nadwrażliwości oraz SJS i (lub) TEN na skutek przyjmowania allopurynolu. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: do 20% w populacji chińskiej (Han), 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego.

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 allelu 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 przewyższają zagrożenia. Wymagane 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 czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy stosować zmniejszone dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca, na przykład za pomocą leków moczopędnych oraz inhibitorów ACE, mogą jednocześnie występować zaburzenia czynności nerek. Dlatego też allopurynol należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi (w szczególności diuretykami pętlowymi) 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 produktu leczniczego ALLUPOL i może być wyrównana przez podawanie płynów, zastosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie jej przyczyny.

Stosowanie w ostrym napadzie dny

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

W początkowym okresie stosowania produktu leczniczego ALLUPOL, podobnie jak w przypadku środków 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 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 środek przeciwzapalny.

Odkładanie się złogów ksantynowych

W stanach, w których występuje znaczne zwiększenie wytwarzania moczanów (np. w chorobach nowotworowych i podczas ich leczenia, w zespole Lesch-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 produktem leczniczym ALLUPOL doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje niewielka możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie.

Zaburzenia tarczycy

W długoterminowym 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 allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-Merkaptopuryna i azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, którą jest inaktywowana przez działanie oksydazy ksantynowej. Podczas jednoczesnego podawania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z allopurynolem, inhibitorem oksydazy ksantynowej, hamowanie oksydazy ksantynowej wydłuża ich działanie. Stężenie 6-merkaptopuryny lub azatiopryny w surowicy może podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z allopurynolem osiągnąć toksyczny poziom, czego skutkiem jest zagrażająca życiu pancytopenia i mielosupresja. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. Jeśli uzna się, że jednoczesne podawanie z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną jest klinicznie konieczne, dawkę należy zmniejszyć do jednej czwartej (25%) zwykle stosowanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny oraz należy zapewnić częste kontrolowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy przedmiotowe i podmiotowe zahamowania czynności szpiku kostnego (niewyjaśnione zasinienia lub krwawienie, ból gardła, gorączka).

Widarabina (arabinozyd adeniny)

Dostępne dane sugerują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny.

W przypadku jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego i (lub) moczanów

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 i (lub) moczanów, takie jak probenecyd lub salicylany w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu, co może zmniejszyć skuteczność produktu leczniczego ALLUPOL. Jednakże kliniczne znaczenie tej interakcji należy oceniać indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie produkt leczniczy ALLUPOL 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 opisywano przypadki zwiększenia działania przeciwzakrzepowego leków z grupy pochodnych kumaryny, w tym warfaryny, 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 powyższej interakcji można tłumaczyć tym, że u człowieka oksydaza ksantynowa bierze udział w biotransformacji 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 do pacjentów nie przyjmujących obu produktów leczniczych jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Jednakże zaleca się, jeśli to tylko możliwe, stosowanie innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycyлина u pacjentów leczonych allopurynolem.

Cytostatyki

Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol podaje się razem z cytostatykami (np. cyklofosamid, 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. Należy się liczyć z możliwością nasilenia toksyczności cyklosporyny podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

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} oraz AUC dydanozyny, pozostając bez wpływu na końcowy okres półtrwania. 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 występowanie zwiększonego ryzyka nadwrażliwości podczas jednoczesnego podawania allopurynolu z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Wodorotlenek glinu

Jeśli jednocześnie przyjmuje się 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

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ALLUPOL podczas ciąży nie jest wystarczająco udokumentowane, mimo jego szerokiego stosowania przez wiele lat bez niekorzystnych następstw chorobowych (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit oksypurynol przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. U kobiety przyjmującej produkt leczniczy ALLUPOL w dawce 300 mg na dobę, stężenia allopurynolu i oksypurynolu w pokarmie 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 podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy i ataksja, pacjenci powinni być poinformowani o możliwym niebezpieczeństwie w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność do czasu upewnienia się, że allopurinol nie wywołuje u nich negatywnego wpływu 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 do 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	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem produktu leczniczego ALLUPOL, 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	czyracznosc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	agranulocytoza ¹ , niedokrwistość aplastyczna ¹ , trombocytopenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość ²
	Bardzo rzadko	chłoniak angioimmunoblastyczny komórek T ³ , reakcja anafilaktyczna
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, ból 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	Niezbyt często	nieprawidłowe wartości badań czynności wątroby ⁵

żółciowych	Rzadko	zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona i (lub) toksyczna nekroliza naskórka ⁶
	Bardzo rzadko	obrzęk naczynioworuchowy ⁷ , wysypka polekowa, łysienie, odbarwienie włosów
	Częstość nieznana	liszajowata reakcja polekowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	krwimocz, azotemia
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 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), który może obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, pseudochłoniaka, ból stawów, leukopenię, eozynofilię, powiększenie wątroby i śledziony, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz zespół znikających 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, allopurinol 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 produktu leczniczego ALLUPOL.

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 produkt leczniczy ALLUPOL 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 swędzące, grudkowo-plamiste, niekiedy łuskowate, czasem plamicze i rzadko złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. W przypadku wystąpienia takich zmian, produkt leczniczy ALLUPOL 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 produktu leczniczego, który jest podejrzany o takie działania. W przypadku wystąpienia zmian o niewielkim nasileniu, po ich ustąpieniu można, jeśli jest to konieczne, ponownie podać produkt leczniczy ALLUPOL, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopurynolem. Nie ustalono stosowania genotypowania jako metody przesiewowej przy podejmowaniu decyzji o leczeniu allopurynolem. Jeśli wysypka wystąpi ponownie, produkt leczniczy ALLUPOL należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego). Jeżeli nie można wykluczyć wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE NALEŻY ponownie podawać allopurynolu ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej lub nawet zakończonej zgonem reakcji. Rozpoznanie kliniczne zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka pozostaje nadal podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych.

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

⁸ Zgłaszano występowanie gorączki z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurinol, 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

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Opisano przypadki spożycia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych. U pacjenta, który zażył 20 g allopurynolu odnotowano objawy przedmiotowe i podmiotowe między innymi nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

Postępowanie

Wchłonięcie dużych dawek produktu leczniczego ALLUPOL może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba że jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze, 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 zmniejszające 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 w moczu przez hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny oraz ksantyny do kwasu moczowego.

Działanie farmakodynamiczne

U niektórych pacjentów z hiperurykemią, oprócz hamowania katabolizmu puryn zmniejszone zostaje również wytwarzanie puryn *de novo* poprzez hamowanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. Inne metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Allopurynol jest czynny po podaniu doustnym i szybko wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach wykazywano obecność allopurynolu w osoczu po 30 - 60 minutach od podania produktu leczniczego. Biodostępność produktu leczniczego ocenia się na 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godziny po doustnym podaniu produktu leczniczego ALLUPOL, następnie stężenie produktu leczniczego szybko zmniejsza się, tak, że po 6-ciu godzinach jest już trudne do wykrycia. Maksymalne stężenie oksypurynolu w osoczu występuje zwykle po 3 do 5 godzinach po doustnym podaniu produktu leczniczego ALLUPOL i utrzymuje się znacznie dłużej.

Dystrybucja

Allopurynol wiąże się z białkami osocza w nieznacznym stopniu, dlatego też zmiany w wiązaniu produktów leczniczych przez białka osocza nie wpływają znacząco na klirens allopurynolu. Względna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 L/kg, co świadczy o stosunkowo znacznym wychwycie przez tkanki. Brak danych dotyczących tkankowych stężeń allopurynolu u człowieka, ale możliwe jest, że największe stężenia allopurynolu i oksypurynolu osiągane są w wątrobie i 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 wydalane jest z kałem. Allopurynol ulega wydalaniu głównie po przemianie metabolicznej do oksypurynolu, katalizowanej przez oksydazę ksantynową oraz oksydazę aldehydową. Mniej niż 10% produktu leczniczego jest wydalane 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 jego okres półtrwania w osoczu jest znacznie dłuższy i ocenia się, że wynosi u człowieka około 13-30 godzin. Dlatego też, pojedyncza dobową dawkę produktu leczniczego ALLUPOL hamuje aktywność oksydazy ksantynowej przez okres ponad 24 godzin. 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 wydany jest z moczem 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 szerokim zakresie od 13,6 do 29 godzin. Powodem tych rozbieżności mogą być różnice między użytymi metodami badań i (lub) różnice wartości klirensu kreatyniny badanych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu zmniejsza się znacznie u pacjentów z niewydolnością nerek, co zwiększa stężenie produktu leczniczego w osoczu w przypadku długotrwałego stosowania. U pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosił 10 - 20 mL/minutę, 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 produktu leczniczego ALLUPOL u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Badania cytogenetyczne wykazały, że allopurynol nie powoduje aberracji chromosomów w komórkach krwi człowieka. Badania przeprowadzane były *in vitro*, w stężeniach do 100 µg/mL oraz *in vivo* z zastosowaniem dobowych dawek do 600 mg, 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.

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. Rozległe badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu (odpowiednio do 100 mg/kg masy ciała/dobę, do 200 mg/kg masy ciała/dobę, do 150 mg/kg masy ciała/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

Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna
Powidon K-25

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

3 lata.

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

50 tabletek

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Blistry Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Pozwolenie nr R/1094

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Pozwolenie nr 23753

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

ALLUPOL, 100 mg, tabletki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 sierpnia 1992 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 lipca 2013 r.

ALLUPOL, 300 mg, tabletki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2021 r.

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