

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Zyloric**

**300 mg, tabletki**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczoną linią dzielącą oraz napisem "Z3".

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Zyloric jest wskazane w celu zmniejszenia wytwarzania moczanów/kwasu moczowego w chorobach, w których ich odkładanie już nastąpiło (np. dnawe zapalenie stawów, guzki dnawe, kamica nerkowa) lub w stanach klinicznych, w których istnieje takie ryzyko (np. leczenie nowotworów potencjalnie prowadzące do ostrej nefropatii moczanowej).

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

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

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

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

## **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie u dorosłych**

Podawanie produktu leczniczego Zyloric 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: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

- 100 do 200 mg na dobę w stanach lekkich;
- 300 do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich;
- 700 do 900 mg na dobę w stanach ciężkich.

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

### **Dawkowanie u dzieci**

U dzieci w wieku poniżej 15 lat produkt leczniczy Zyloric stosuje się w dawkach 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę. Stosowanie leku 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 leku u pacjentów w podeszłym wieku, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki (patrz punkt 4.4).

### **Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek**

Allopurynol i jego metabolity wydalane są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji leku 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).

Allopurynol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej.

Jeśli pacjent wymaga dializy dwa lub trzy razy w tygodniu, należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300-400 mg produktu leczniczego Zyloric 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 leku. 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 Zyloric 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 moczanów/kwasu moczowego. Produkt leczniczy Zyloric 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 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 moczanów w surowicy i w moczu oraz kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawki.

### **Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego**

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

### **4.3. Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego Zyloric nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów nadwrażliwości produkt leczniczy Zyloric należy NATYCHMIAST odstawić, ponieważ może on spowodować poważniejsze objawy nadwrażliwości (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka) (patrz punkt 4.8 - „Zaburzenia układu immunologicznego” i „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”).

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

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

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

Reakcje nadwrażliwości, występujące po zastosowaniu allopurynolu, mogą objawiać się na wiele sposobów włączając: wysypkę grudkową, zespół nadwrażliwości (znany jako ang. DRESS –Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) oraz SJS i (lub) TEN. Wymienione reakcje są

diagnozowane klinicznie, a ich obraz kliniczny pozostaje podstawą do podejmowania decyzji. Jeżeli w dowolnym momencie leczenia występują powyższe reakcje, należy bezzwłocznie zaprzestać przyjmowania allopurynolu. Wznowienie leczenia nie należy podejmować u pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS i (lub) TEN. W przypadku reakcji nadwrażliwości można zastosować terapię kortykosteroidami.

#### 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, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego. Zastosowanie genotypowania jako badania przesiewowego w celu podejmowania decyzji odnośnie leczenia allopurynolem, nie została określona. Jeżeli pacjent jest nosicielem allelu HLA-B\*5801, zastosowanie allopurynolu można rozważyć jeżeli korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko. Należy zachować szczególną ostrożność jeżeli wystąpią objawy zespołu nadwrażliwości lub SJS i (lub) TEN, jednocześnie pacjentów należy poinformować o konieczności zaprzestania leczenia, w chwili wystąpienia pierwszych objawów.

#### **Stosowanie w ostrym napadzie dny**

Nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem podczas ostrego napadu dny. Rozpoczęcie stosowania allopurynolu przed całkowitym ustąpieniem ostrego napadu dny może wywołać kolejne napady.

W początkowym okresie stosowania produktu leczniczego Zyloric, podobnie jak w przypadku środków urykozurycznych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego też zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez kilka miesięcy. Należy zasięgnąć odpowiednich informacji z literatury fachowej, dotyczących szczegółowych zaleceń dawkowania i środków ostrożności.

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

#### **Odkładanie się złożeń 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 złożeń 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 Zyloric doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje niewielka możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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 inaktywuje oksydaza ksantynowa. Produkt leczniczy Zyloric jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Jednoczesne podawanie produktu

lecniczego Zyloric z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną powoduje wydłużenie czasu działania tych leków. Dlatego też należy stosować tylko 1/4 należnej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, jeśli podaje się je jednocześnie z produktem leczniczym Zyloric.

### **Widarabina (arabinozyd adeniny)**

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

### **Salicylany i środki zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów.**

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/moczanów, takie jak probenecyd, lub salicylany w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu, co może zmniejszyć skuteczność produktu leczniczego Zyloric. Jednakże kliniczne znaczenie tej interakcji należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

### **Chlorpropamid**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie produkt leczniczy Zyloric 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 leków jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Jednakże zaleca się, jeśli to tylko możliwe, stosowanie innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycylina u pacjentów leczonych allopurynolem.

### **Cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, chlormetyna**

Obserwowano nasilenie hamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów z chorobą nowotworową (inną niż białaczka), leczonych cyklofosfamidem oraz innymi lekami cytotoksycznymi i otrzymujących jednocześnie allopurynol. Jednakże w kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną, bleomycyną, prokarbazyną lub chlormetyną, allopurynol nie zwiększał toksyczności tych leków.

### **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 leków.

### **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 końcowy okres półtrwania. W związku z tym może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie allopurynol.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zyloric podczas ciąży nie jest wystarczająco udokumentowane mimo jego szerokiego stosowania przez wiele lat bez niekorzystnych następstw chorobowych.

Produkt 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.

### **Laktacja**

Z doniesień wynika, że allopurynol i oksypurynol są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. U kobiety przyjmującej produkt leczniczy Zyloric 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.

## **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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność do czasu upewnienia się, że allopurynol nie wywołuje u nich negatywnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

## **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)



### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo rzadko śpiączka, porażenia, ataksja, neuropatia, parestezje, senność, bóle głowy, zaburzenia smaku

### **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, nudności

Bardzo rzadko nawracające krwawe wymioty, biegunki tłuszczowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmiana częstości wypróżnień

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 Zyloric po posiłkach.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby)

Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często wysypka

Rzadko zespół Stevensa-Johnsona i (lub) toksyczna nekroliza naskórka

Bardzo rzadko obrzęk naczynioruchowy, rumień trwały, łysienie, odbarwienie włosów

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 oddzielenie się naskórka. W przypadku wystąpienia takich zmian, produkt leczniczy Zyloric należy NATYCHMIAST odstawić. W przypadku wystąpienia zmian o niewielkim nasileniu, po ich ustąpieniu można, jeśli jest to konieczne, ponownie podać produkt leczniczy Zyloric, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Jeśli zmiany skórne wystąpią ponownie, produkt leczniczy Zyloric należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

W retrospektywnych, kliniczno-kontrolnych badaniach farmakogenetycznych pacjentów populacji chińskiej Han oraz pacjentów pochodzenia japońskiego i europejskiego zidentyfikowano allel HLA-B\*5801 jako genetyczny czynnik predysponujący do wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona



i (lub) toksycznego martwiczego oddzielanie się naskórka, związanych z zastosowaniem allopurynolu. Do 20-30% populacji chińskiej Han, populacji afrykańskiej i indyjskiej jest nosicielami allelu HLA-B\*5801, podczas gdy jedynie 1-2% pacjentów z Europy Północnej oraz Europejczyków i Japończyków zamieszkujących w USA jest nosicielami HLA-B\*5801. Nie określono wartości genotypowania jako badania przesiewowego wykorzystywanego w celu podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia allopurynolem. Rozpoznanie kliniczne zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka pozostaje nadal podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych. Jeśli tego rodzaju objawy wystąpią w jakimkolwiek momencie leczenia, produkt leczniczy Zyloric należy odstawić NATYCHMIAST i NA STAŁE.

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

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko krwimocz, 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

Zgłaszano występowanie gorączki z objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez takich objawów (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

### **4.9. Przedawkowanie**

#### **Objawy**

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

#### **Postępowanie**

Wchłonięcie dużych dawek produktu leczniczego Zyloric 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, leki hamujące biosyntezę kwasu moczowego  
Kod ATC: M04A A01.

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

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Allopurynol jest czynny po podaniu doustnym i szybko wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach wykazywano obecność allopurynolu w osoczu po 30 do 60 min. od podania leku. Biodostępność leku ocenia się na 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godz. po doustnym podaniu produktu leczniczego Zyloric, następnie stężenie leku 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 Zyloric i utrzymuje się znacznie dłużej.

Allopurynol wiąże się z białkami osocza w nieznacznym stopniu, dlatego też zmiany w wiązaniu leków przez białka osocza nie wpływają znacząco na klirens allopurynolu. Wskaźnik objętości 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 osiągnęte są w wątrobie i błonie śluzowej jelit, gdzie aktywność oksydazy ksantynowej jest duża.

Okolo 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% leku jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi od 1 do 2 godzin.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale jego okres półtrwania jest znacznie dłuższy i ocenia się, że wynosi u człowieka około 13-30 godzin. Dlatego też pojedyncza dobową dawkę produktu leczniczego Zyloric hamuje aktywność oksydazy ksantynowej przez okres 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 wydalany jest w moczu w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości okresu półtrwania mieszczą się w zakresie od 13,6 do 29 godzin. Powodem dużej 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 leku w osoczu w przypadku długotrwałego stosowania. U pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosił 10-20 ml/min, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosiło około 30 mg/l po długotrwałym podawaniu allopurynolu w dobowej dawce 300 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek podobne stężenie wystąpiłoby podczas stosowania leku w dawce 600 mg na dobę. Dlatego konieczne jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Zyloric u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

Nie wydaje się, aby czynniki inne niż niewydolność nerek wpływały na kinetykę leku (patrz: *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 lek 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 do 100 mg/kg/dobę, do 200 mg/kg/dobę, do 150 mg/kg/dobę) od 8. do 16. dnia ciąży, nie wykazały działania teratogenne leku.

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 lek nie wywiera działania embriotoksycznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon, magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C, chronić przed wilgocią.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

28 tabletek; 2 blistry z folii Al/PCW, po 14 szt. w tekturowym pudełku.

#### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlandia

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

R/1519

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

27.01.1993/13.05.1999/08.07.2004/17.06.2005/05.08.2008

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

2013-11-30