CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Argadopin, 100 mg, tabletki
Argadopin, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Argadopin, 100 mg
Każda tabletka zawiera 100 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 35 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Argadopin, 300 mg
Każda tabletka zawiera 300 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 106 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Argadopin, 100 mg
Biała lub biaława, płaska cylindryczna tabletka z linią dzielącą oraz wytłoczonymi symbolami „I” i „56” po każdej stronie linii na jednej stronie i gładka na drugiej stronie. Średnica: około 8 mm.

Argadopin, 300 mg
Biała lub biaława, płaska cylindryczna tabletka z linią dzielącą oraz wytłoczonymi symbolami „I” i „57” po każdej stronie linii na jednej stronie i gładka na drugiej stronie. Średnica: około 11 mm.

Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
- Leczenie wszystkich postaci hiperurykemii, których nie można kontrolować dietą, w tym hiperurykemia wtórna różnego pochodzenia i powikłania kliniczne stanów przebiegających z hiperurykemią, zwłaszcza jawna dna moczanowa, nefropatia moczanowa oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych.
- Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykemią, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne.

Dzieci i młodzież
- Wtórna hiperurykemia różnego pochodzenia.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Podawanie produktu leczniczego Argadopin należy rozpocząć od małej dawki, np. 100 mg na dobę, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych. Początkową dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy uzyskane stężenie moczanów w surowicy nie jest zadowalające. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz „Zaburzenia 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 od 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci i młodzież

Argadopin, 100 mg
Dzieci i młodzież ≥15 kg mc.

Argadopin, 300 mg
Dzieci i młodzież ≥45 kg mc.

Dzieci w wieku poniżej 15 lat: 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę podawanej w 3 dawkach podzielonych.
Stosowanie produktu leczniczego u dzieci jest rzadko wskazane, z wyjątkiem chorób nowotworowych (zwłaszcza białaczki) i niektórych zaburzeń enzymatycznych, takich jak zespół Lescha-Nyhana.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na brak szczególnych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalającą redukcję moczanów. Szczególną uwagę należy zwrócić na zalecenia w punkcie „Zaburzenia czynności nerek" i w punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności nerek

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

Poniższa tabela może służyć, jako wskazówka do dostosowania dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek:

Klirens kreatyniny	Dawka dobowa
>20 ml/min	Zwykła dawka
10 do 20 ml/min	100 do 200 mg na dobę
<10 ml/min	100 mg/dobę lub dłuższe odstępy między dawkami

W ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub podawanie dawki 100 mg w odstępach dłuższych niż jedna doba.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy stosować zmniejszone dawki. Zaleca się okresowe badanie czynności wątroby we wstępnym okresie leczenia.

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

Zaleca się wyrównanie hiperurykemii i (lub) hiperurykozurii z zastosowaniem produktu leczniczego Argadopin 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. Produkt leczniczy Argadopin należy stosować w dawkach mieszczących się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania.

U pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie „Zaburzenia czynności nerek".

Powyższe zalecenia mogą zmniejszyć ryzyko odkładania złogów ksantyny oraz (lub) oksypurynolu, co mogłoby niekorzystnie wpłynąć na stan kliniczny pacjenta. Patrz także punkty 4.5 i 4.8.

Monitorowanie stanu pacjentów

Dawkowanie należy modyfikować na podstawie kontrolowania w odpowiednich odstępach czasu stężenia moczanów w surowicy oraz moczanów/kwasu moczowego w moczu.

Sposób stosowania
Argadopin można podawać doustnie raz na dobę po posiłku. Jeśli dawka dobowa 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

Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)
Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różny sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako DRESS) oraz SJS/TEN. Reakcje te są rozpoznaniami klinicznymi, a ich postacie kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji. W razie wystąpienia takich reakcji na dowolnym etapie leczenia, należy natychmiast odstawić allopurynol. Pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN nie należy ponownie narażać na kontakt z produktem leczniczym. Stosowanie glikokortykosteroidów może korzystnie wpływać na

łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości.

Allel HLA-B*5801
Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopurynolem. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacznie między populacjami etnicznymi i 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 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 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. Konieczne jest wzmożone nadzorowanie objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN, zaś pacjenta należy poinformować 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.

Przewlekła niewydolność nerek
Przewlekła niewydolność nerek i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, szczególnie tiazydowych, wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu SJS/TEN wywołanego stosowaniem allopurynolu oraz innych ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2). U pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca np. diuretykami czy inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność stosując allopurynol w tej grupie pacjentów.

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

Ostre napady dny
Leczenia allopurynolem nie należy rozpoczynać do czasu całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny, gdyż może on wywołać kolejne napady.

W początkowym okresie leczenia produktem leczniczym Argadopin, podobnie jak w przypadku środków urykozurycznych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego zaleca się zapobiegawcze stosowanie przez co najmniej jeden miesiąc odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny. Należy zapoznać się ze szczegółowymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, ostrzeżeń i środków ostrożności w literaturze fachowej.

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

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

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych
Prawidłowe leczenie produktem leczniczym Argadopin powoduje rozpuszczenie dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych i możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie.

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

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

Argadopin zawiera laktozę
Produktu leczniczego nie należy stosować 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

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.

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

6-merkaptopuryna i azatiopryna
Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptouryny, inaktywowanej w wyniku działania oksydazy ksantynowej. Jeśli 6-merkaptouryna lub azatiopryna są podawane jednocześnie z allopurynolem, inhibitorem oksydazy ksantynowej, zahamowanie oksydazy ksantynowej wydłuży 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 wskazują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny. Podczas jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i leki o działaniu urykozurycznym
Oksypurynol, główny metabolit allopurynolu i związek wykazujący działanie terapeutyczne, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów, takie jak probenecyd lub salicylany w dużych dawkach, mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu i zmniejszyć w ten sposób skuteczność leczniczą allopurynolu. Kliniczne znaczenie tej interakcji należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid
Jednoczesne stosowanie allopurynolu i chlorpropamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może spowodować zwiększone ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego, gdyż allopurynol i chlorpropamid mogą konkurować podczas wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny
Rzadko opisywano przypadki zwiększenia działania przeciwzakrzepowego warfaryny i innych pochodnych kumaryny podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem. Dlatego wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy uważnie monitorować.

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

Teofilina
Opisano hamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm tej interakcji można tłumaczyć tym, że u ludzi oksydaza ksantynowa bierze udział w biotransformacji teofiliny. Należy kontrolować stężenie teofiliny na początku leczenia allopurynolem lub podczas zwiększania jego dawki.

Ampicylina lub amoksycylina
U pacjentów otrzymujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę i allopurynol obserwowano częstsze występowanie wysypek skórnych niż u pacjentów nieprzyjmujących obu produktów leczniczych jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Zaleca się jednak, aby u pacjentów leczonych allopurynolem stosować, jeżeli to tylko możliwe, inne antybiotyki niż ampicylina lub amoksycylina.

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

Dydanozyna
U otrzymujących dydanozynę zdrowych ochotników oraz osób z zakażeniem HIV jednoczesne stosowanie allpurynolu (300 mg na dobę) powodowało podwojenie wartości C_{max} i AUC dydanozyny w osoczu bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych. Jeśli jednoczesne podawanie allopurynolu i dydanozyny jest konieczne, może wymagać zmniejszenia dawki dydanozyny i dokładnego monitorowania stanu pacjenta.

Leki moczopędne
Pomiędzy allopurynolem i furosemidem zgłaszano występowanie interakcji, które powodują zwiększenie stężenia moczanów w surowicy krwi oraz stężenia oksypurynolu w osoczu. Zgłaszano zwiększone ryzyko nadwrażliwości w przypadku jednoczesnego stosowania allopurynolu z lekami moczopędnymi, szczególnie tiazydowymi i szczególnie przy zaburzonej czynności nerek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny
Zgłaszano zwiększone ryzyko nadwrażliwości w przypadku jednoczesnego stosowania allopurynolu z inhibitorami konwertazy angiotensyny, szczególnie przy zaburzonej czynności nerek.

Kaptopryl
Jednoczesne stosowanie allopurynolu i kaptoprylu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem reakcji skórnych, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Bezpieczeństwo stosowania allopurynolu u kobiet w ciąży nie jest wystarczająco udokumentowane. Wyniki badań toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie są rozstrzygające (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a sama choroba wiąże się z ryzykiem dla matki lub nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią
Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią. W mleku kobiety przyjmującej allopurynol w dawce dobowej 300 mg stężenie allopurynolu i oksypurynolu wynosiło odpowiednio 1,4 mg/l i 53,7 mg/l. Jednak nie ma danych dotyczących wpływu allopurynolu i jego metabolitów na dziecko karmione piersią.
Należy podjąć decyzję, czy podczas stosowania allopurynolu przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

U pacjentów przyjmujących allopurynol zgłaszano takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, senność i ataksja, dlatego należy zachować ostrożność do czasu upewnienia się, że allopurynol nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dla tego produktu leczniczego nie ma nowoczesnej dokumentacji klinicznej, którą można by wykorzystać do oceny częstości działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może różnić się w zależności od stosowanej dawki i jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych.

Częstości niżej wymienionych działań niepożądanych są szacunkowe: dla większości z nich nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu allopurynolu do obrotu określono jako rzadkie lub bardzo rzadkie.
Do określenia częstości działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych jest większa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Czyraczność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza[1] Niedokrwistość aplastyczna[1] Małopłytkowość[1]
	Niezbyt często	Nadwrażliwość[2]

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Limfadenopatia angioimmunoblastyczna[3] Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Cukrzyca Hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Śpiączka Porażenie Ataksja Neuropatia obwodowa Parestezje Senność Ból głowy Zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	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 pochodzenia obwodowego
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 Biegunka tłuszczowa Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zmiana częstości wypróżnień
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby[5]
	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica wątroby i ziarniniakowe zapalenie wątroby)[5]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka[6]
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy[7] Wysypka polekowa Łysienie Zmiana koloru włosów
	Częstość nieznana	Liszajowata reakcja polekowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Krwiomocz Azotemia

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Niepłodność mężczyzn Zaburzenia wzwodu Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Obrzęki Złe samopoczucie Osłabienie Gorączka[8]
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi[9]

[1] Bardzo rzadko zgłaszano małopłytkowość, agranulocytozę i niedokrwistość aplastyczną, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

[2] Opóźniona reakcja nadwrażliwości wielonarządowej (znana jako zespół nadwrażliwości lub DRESS) z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń krwionośnych, powiększeniem węzłów chłonnych (limfadenopatia), chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby oraz zespołem zaniku dróg żółciowych (zniszczenie i zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) występującymi w różnych kombinacjach. Zmiany mogą dotyczyć także innych narządów (np. wątroby, płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego i jelita grubego). W razie wystąpienia takich reakcji, co może nastąpić na każdym etapie leczenia, należy NATYCHMIAST i NA STAŁE odstawić allopurynol.

Nie należy ponownie podawać produktu leczniczego pacjentom, u których wystąpił zespół nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpiły uogólnione reakcje nadwrażliwości, zazwyczaj obecne są zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, zwłaszcza w przypadkach kończących się zgonem.

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

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

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

[6] Reakcje skórne są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą to być zmiany powodujące świąd, grudkowo-plamiste, niekiedy łuskowate, czasem plamicze i rzadko złuszczające, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (SJS/TEN). W razie wystąpienia takich zmian, allopurynol należy NATYCHMIAST odstawić. Największe ryzyko SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Najlepsze wyniki postępowania w takich przypadkach zapewnia wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie każdego podejrzanego produktu leczniczego. 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. Wykazano, że obecność allelu HLA-B*5801 jest związana z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości wywołanej stosowaniem allopurynolu oraz SJS/TEN. Nie ustalono zastosowania metody genotypowania jako narzędzia przesiewowego w celu podejmowania decyzji dotyczących leczenia allopurynolem. Jeśli zmiany skórne wystąpią ponownie, allopurynol należy odstawić NA STAŁE, gdyż mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (patrz „Zaburzenia układu immunologicznego”). 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 lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości.

[7] Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości lub bez takich objawów.

[8] Zgłaszano występowanie gorączki z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol lub 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Odnotowano przypadki przyjęcia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych. U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu objawami podmiotowymi i przedmiotowymi były m.in. nudności, wymioty, biegunka i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

Postepowanie
Wchłonięcie dużych dawek produktu leczniczego Argadopin może spowodować znaczne zahamowanie 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 w celu utrzymania optymalnej diurezy wspomaga wydalanie allopurynolu i 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: M04AA01

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 i ksantyny do kwasu moczowego. Poza hamowaniem katabolizmu puryn, u niektórych (choć nie u wszystkich) pacjentów z hiperurykemią hamowana jest biosynteza puryn *de novo* w wyniku hamowania 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 wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wykrywały allopurynol we krwi po 30-60 minutach od podania. Szacowana biodostępność waha się od 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godziny od podania doustnego, ale szybko zmniejsza się i po 6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągane jest zwykle po 3-5 godzinach od doustnego podania allopurynolu i jest znacznie bardziej stałe.

Dystrybucja
Allopurynol w nieznaczącym stopniu wiąże się z białkami osocza, 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 rozległy wychwyt przez tkanki. Nie podawano stężeń allopurynolu w tkankach u ludzi, ale prawdopodobnie allopurynol i oksypurynol będą obecne w największych stężeniach w wątrobie i w błonie śluzowej jelit, gdzie duża jest aktywność oksydazy ksantynowej.

Metabolizm
Około 20% przyjętego doustnie allopurynolu wydala się z kałem. Eliminacja allopurynolu odbywa się głównie na drodze przekształcenia metabolicznego do oksypurynolu przy udziale oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej. Mniej niż 10% niezmienionego allopurynolu wydala się w moczu. 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 znacznie dłuższy. Szacowane wartości u ludzi mieszczą się w zakresie od 13 do 30 godzin. W związku z tym skuteczne hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej utrzymuje się przez 24 godziny po podawaniu allopurynolu w jednej dawce dobowej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek następuje stopniowa kumulacja oksypurynolu aż do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia oksypurynolu w osoczu. U takich pacjentów przyjmujących 300 mg allopurynolu na dobę stężenie oksypurynolu w osoczu wynosi zwykle 5-10 mg/l.

Wydalanie
Oksypurynol jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu, ale ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, gdyż podlega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji sięgają od 13,6 godziny do 29 godzin. Duże rozbieżności w podanych wartościach mogą wynikać z różnic w konstrukcji badań i (lub) różnicami w klirensie kreatyniny pacjentów.

Farmakokinetyka w zaburzeniach czynności nerek
Klirens allopurynolu i oksypurynolu jest znacznie zmniejszony z pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, co prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu w czasie długotrwałego leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z klirensem kreatyniny między 10 a 20 ml/min, otrzymujących długotrwale allopurynol w dawce 300 mg na dobę, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosiło 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. Z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki allopurynolu.

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku
Kinetyka produktu leczniczego prawdopodobnie nie zmienia się pod wpływem innych czynników niż pogorszenie czynności nerek (patrz „Farmakokinetyka w zaburzeniach czynności nerek”).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Teratogenność
W jednym badaniu u myszy, którym podawano dootrzewnowo dawki 50 lub 100 mg/kg mc. w 10. lub

13. dniu ciąży, stwierdzono wady rozwojowe płodów, jednak w podobnym badaniu u szczurów po zastosowaniu dawek 120 mg/kg mc. podawanych w 12. dniu ciąży nie obserwowano wad rozwojowych. W szeroko zakrojonych badaniach dużych doustnych dawek allopurynolu, dawki do 100 mg/kg mc./dobę u myszy, dawki do 200 mg/kg mc./dobę u szczurów i dawki do 150 mg/kg mc./dobę u królików podawane od 8. do 16. dnia ciąży, nie miały żadnego działania teratogennego.

Badanie *in vitro* z zastosowaniem płodowych gruczołów ślinowych myszy w hodowli w celu wykrycia działania embriotoksycznego wykazało, że allopurynol nie powinien działać toksycznie na zarodki, jeśli nie wywiera toksycznego działania u matki.

W badaniach na zwierzętach długotrwałe stosowanie dużych dawek allopurynolu powodowało wytrącanie się ksantyny (kamica moczowa), prowadzącej do zmian morfologicznych w narządach układu moczowego.

Nie ma dodatkowych danych nieklinicznych, które miałyby znaczenie dla bezpieczeństwa klinicznego, poza danymi przedstawionymi w innych punktach ChPL.

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

3 lata

Butelka z HDPE:
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Argadopin, 100 mg

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 20, 30, 50, 60, 100 tabletek
30 x 1 tabletka w blistrze podzielnym na dawki pojedyncze

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci lub z wieczkiem z PP bez zabezpieczenia przed dostępem dzieci, z folią ochronną.
Wielkość opakowań: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tabletek

Argadopin, 300 mg

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań: 30, 60, 100 tabletek
30 x 1 tabletka w blistrze podzielnym na dawki pojedyncze

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci
Wielkość opakowań: 100, 105, 125 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Argadopin, 100 mg Pozwolenie nr 23586
Argadopin, 300 mg Pozwolenie nr 23587

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.01.2025 r.