CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Allopurinol Medreg, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg allopurynolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 148,39 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane o średnicy ok. 11 mm z oznaczeniami „AL" i „300" oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej.
Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Allopurinol Medreg jest wskazany w celu zmniejszenia tworzenia się moczanów/kwasu moczowego w stanach, w których odkładanie moczanów/kwasu moczowego już wystąpiło (np. dnawe zapalenie stawów, guzki skórne, kamica nerkowa) lub stanowi przewidywalne ryzyko kliniczne (np. leczenie nowotworu złośliwego potencjalnie prowadzące do ostrej nefropatii moczanowej).

Główne stany kliniczne, w których może nastąpić odkładanie moczanów/kwasu moczowego to:
- Idiopatyczna dna moczanowa;
- Kamica moczanowa;
- Ostra nefropatia moczanowa;
- Choroby nowotworowe i mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których duże stężenie moczanów występuje samoistnie lub po terapii cytotoksycznej;
- Niektóre zaburzenia enzymatyczne prowadzące do nadprodukcji moczanów, na przykład:
  - Fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa, w tym zespół Lescha-Nyhana;
  - Glukozo-6-fosfataza, w tym choroba spichrzeniowa glikogenu;
  - Syntetaza fosforybozylopirofosforanowa;
  - Amidotransferaza fosforybozylopirofosforanowa;
  - Fosforybozylotransferaza adeninowa.

Produkt leczniczy Allopurinol Medreg jest wskazany w leczeniu kamicy nerkowej 2,8-dihydroksyadeninowej (2,8-DHA) związanej z niedoborem aktywności fosforybozylotransferazy adeninowej.

Produkt leczniczy Allopurinol Medreg wskazany jest w leczeniu nawracającej kamicy nerkowej z

kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykemią, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Allopurynol należy podawać w małych dawkach, np. 100 mg/dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i zwiększać tylko wtedy, gdy odpowiedź na stężenie moczanów w surowicy jest niezadowalająca. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli czynność nerek jest osłabiona (patrz punkt 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*). Zalecane 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.

Dawki większe niż 300 mg należy podawać w dawkach podzielonych, nieprzekraczających 300 mg w dowolnym momencie. Jeśli wymagane jest dawkowanie w przeliczeniu na mg/kg masy ciała, należy zastosować dawkę od 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci i młodzież
Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat: 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę. Stosowanie u dzieci i młodzieży 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 specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalające zmniejszenie stężenia moczanów. Należy zwracać szczególną uwagę na dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz także punkt 4.4). Należy zwrócić szczególną uwagę na zalecenia zawarte w „punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*" i punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności nerek
W związku z tym, że allopurynol i jego metabolity wydalane są przez nerki, zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji leku i (lub) jego metabolitów, co w konsekwencji wydłuża okres półtrwania w osoczu. W ciężkiej niewydolności nerek może być wskazane stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub stosowanie pojedynczych dawek 100 mg w odstępach dłuższych niż jeden dzień.

Jeśli możliwa jest kontrola stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurynolu należy ustalić tak, aby utrzymać stężenie oksypurynolu w osoczu poniżej 100 μmol/L (15,2 mg/L).

Allopurynol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli wymagana jest dializa dwa do trzech razy w tygodniu, należy rozważyć alternatywny schemat dawkowania 300-400 mg produktu leczniczego Allopurinol Medreg bezpośrednio po każdej dializie, bez podawania go w międzyczasie.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy stosować zmniejszone dawki produktu leczniczego. Na wczesnych etapach leczenia zaleca się okresowe badania czynności wątroby.

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

Przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego zaleca się skorygowanie istniejącej hiperurykemii i (lub) hiperurykozurii za pomocą produktu leczniczego Allopurinol Medreg.
Ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz podjęcie próby alkalizacji moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczanów/kwasu moczowego.
Dawkowanie produktu leczniczego Allopurinol Medreg powinno mieścić się w dolnej granicy zalecanego schematu dawkowania.

Jeśli nefropatia moczanowa lub inna patologia zaburza czynność nerek, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*.

Działania te mogą zmniejszyć ryzyko odkładania się ksantyny i (lub) oksypurynolu, komplikując stan kliniczny pacjenta. Patrz także punkt 4.5 i punkt 4.8.

Zalecenia dotyczące monitorowania
W odpowiednich odstępach należy oznaczać stężenie moczanów w surowicy i stężenie moczanów/kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Allopurinol Medreg można stosować doustnie raz na dobę po posiłku. Jest dobrze tolerowany, zwłaszcza po jedzeniu. Jeśli dawka dobowa jest większa niż 300 mg i występuje nietolerancja żołądkowo-jelitowa, właściwy może być schemat dawkowania podzielonego.

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, SJS i TEN
Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą objawiać się na wiele różnych sposobów, w tym wysypką grudkowo-plamkową, zespołem nadwrażliwości (znanym także jako DRESS) oraz zespołem Stevensa-Johnsona (ang. *Steven-Johnson Syndrome*, SJS)/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN). W razie wystąpienia takich reakcji na dowolnym etapie trwania leczenia, należy **natychmiast** przerwać stosowanie allopurynolu. Nie należy podejmować ponownej próby leczenia u pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN.
Stosowanie kortykosteroidów może być korzystne w przezwyciężaniu skórnych reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 *Działania niepożądane – Zaburzenia układu immunologicznego i Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*).

*Allel HLA-B*5801*
Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości związanego z allopurynolem i SJS/TEN. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacznie między populacjami etnicznymi: do 20% w populacji chińskiej (Han), 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej i 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, u których częstość występowania tego allelu jest wysoka. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. W przypadku, gdy genotypowanie HLA-B*5801 nie jest możliwe u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie ocenić korzyści i rozważyć, czy przewyższają możliwe większe ryzyko. Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone. Jeśli wiadomo, że pacjent jest nosicielem HLA-B*5801 (zwłaszcza u osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego), nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje

leczenia, a korzyści przewyższają ryzyka. Konieczne jest zachowanie szczególnej czujności w celu wykrycia objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN, a pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w przypadku wystąpienia 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 nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki. Pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia lub niewydolności serca, na przykład diuretykami lub inhibitorami ACE,
mogą mieć jednocześnie zaburzenia czynności nerek i w tej grupie pacjentów allopurynol należy stosować ostrożnie.

Przewlekła niewydolność nerek i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, w szczególności tiazydów, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SJS/TEN wywołanego allopurynolem oraz innych poważnych reakcji nadwrażliwości.

Bezobjawowa hiperurykemia
Bezobjawowa hiperurykemia na ogół nie jest wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Allopurinol Medreg. Podawanie płynów i modyfikacja diety wraz z leczeniem podstawowej przyczyny może skorygować ten stan.

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

W początkowych etapach leczenia produktem leczniczym Allopurinol Medreg, podobnie jak w przypadku środków urykozurycznych, może wystąpić ostry napad dnawego zapalenie stawów. Dlatego zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zapoznać się z literaturą, aby uzyskać szczegółowe informacje na temat odpowiedniego dawkowania oraz środków ostrożności i ostrzeżeń.

Jeśli u pacjentów przyjmujących allopurynol wystąpią ostre napady dny, należy kontynuować leczenie taką samą dawką, podczas gdy ostry napad jest leczony odpowiednim środkiem przeciwzapalnym.

Odkładanie się złogów ksantynowych
W stanach, w których szybkość powstawania moczanów jest znacznie zwiększona (np. w chorobach nowotworowych i ich leczeniu, w zespole Lescha-Nyhana) całkowite stężenie ksantyny w moczu może, w rzadkich przypadkach, wzrosnąć na tyle, aby umożliwić jej odkładanie się w drogach moczowych. Ryzyko to można zminimalizować poprzez odpowiednie nawodnienie w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych
Odpowiednie leczenie produktem leczniczym Allopurinol Medreg prowadzi do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, z niewielką możliwością ich zablokowania w moczowodzie.

Zaburzenia tarczycy
W długotrwałym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (> 5,5 µIU/mL) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Allopurinol Medreg u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

6-merkaptopuryna i azatiopryna

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

Informacja o substancjach pomocniczych
Produkt leczniczy Allopurinol Medreg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-merkaptopuryna i azatiopryna
Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, która jest inaktywowana przez oksydazę ksantynową. W przypadku jednoczesnego podawania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z produktem leczniczym Allopurinol Medreg, inhibitorem oksydazy ksantynowej, hamowanie oksydazy ksantynowej przedłuża 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 okres półtrwania widarabiny w osoczu wydłuża się w obecności allopurynolu. W przypadku jednoczesnego stosowania tych dwóch produktów leczniczych konieczna jest szczególna czujność, aby rozpoznać nasilone działanie toksyczne.

Salicylany i środki moczopędne
Oksypurynol, metabolit allopurynolu i sam w sobie aktywny terapeutycznie, jest wydalany przez nerki w podobny sposób jak moczany. W związku z tym leki o działaniu moczopędnym, takie jak probenecyd lub duże dawki salicylanów, mogą przyspieszać wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszyć aktywność terapeutyczną produktu leczniczego Allopurinol Medreg, ale znaczenie to należy oceniać indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid
Jeśli produkt leczniczy Allopurinol Medreg jest podawany jednocześnie z chlorpropamidem, gdy czynność nerek jest zaburzona, może wystąpić zwiększone ryzyko przedłużonego działania hipoglikemizującego, ponieważ allopurynol i chlorpropamid mogą konkurować o wydalanie w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny
Rzadko zgłaszano nasilenie działania warfaryny i innych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem, dlatego należy uważnie monitorować wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

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

Teofilina
Zgłaszano hamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm tej interakcji można wyjaśnić udziałem oksydazy ksantynowej w metabolizmie teofiliny u człowieka. Należy monitorować poziom stężenia teofiliny u pacjentów rozpoczynających lub podczas zwiększania dawki allopurynolu.

Ampicylina lub amoksycylina
Zgłaszano zwiększenie częstości występowania wysypki skórnej u pacjentów otrzymujących ampicylinę lub amoksycylinę jednocześnie z allopurynolem w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali obu leków. Przyczyna zgłoszonej zależności nie została ustalona. Jednakże zaleca się, aby u pacjentów otrzymujących allopurynol stosować inne antybiotyki niż ampicylina lub amoksycyliny, jeśli są dostępne.

Cytostatyki
W przypadku podawania allopurynolu i cytostatyków (np. cyklofosfamidu, doksorubicyny, bleomycyny, prokarbazyny, halogenków alkilowych) zaburzenia morfologii krwi występują częściej niż w przypadku podawania tych substancji czynnych osobno. Dlatego należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

Cyklosporyna
Doniesienia wskazują, że stężenie cyklosporyny w osoczu może być zwiększone podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności cyklosporyny.

Dydanozyna
U zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących dydanozynę, wartości C_{max} i AUC didanozyny w osoczu były w przybliżeniu dwukrotnie większe podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem (300 mg na dobę) bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny stosowanej jednocześnie z allopurynolem.

Leki moczopędne
Zgłaszano interakcję między allopurynolem i furosemidem, która powodowała zwiększenie stężenia moczanów w surowicy i oksypurynolu w osoczu.
Zgłaszano zwiększone ryzyko nadwrażliwości w przypadku podawania allopurynolu z lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting-Enzyme*, ACE)
Zgłaszano zwiększone ryzyko nadwrażliwości w przypadku podawania allopurynolu z inhibitorami ACE, zwłaszcza w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Wodorotlenek glinu
Jeśli jednocześnie przyjmowany jest wodorotlenek glinu, działanie allopurynolu może być osłabione. Pomiędzy przyjęciem obu leków należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ma wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania allopurynolu u kobiet w ciąży, chociaż jest on powszechnie stosowany od wielu lat bez widocznych negatywnych następstw chorobowych (patrz punkt 5.3).

Allopurynol można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a sama choroba niesie za sobą ryzyko dla matki lub nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią
Allopurynol i jego metabolit oksypurynol przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. W mleku

kobiety przyjmującej allopurynol w dawce 300 mg/dobę wykazano stężenie allopurynolu 1,4 mg/L i oksypurynolu 53,7 mg/L. Nie ma jednak danych dotyczących wpływu allopurynolu lub jego metabolitów na dziecko karmione piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W związku z tym, że u pacjentów otrzymujących allopurynol zgłaszano działania niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy i ataksja, pacjenci powinni zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdów, obsługiwaniem maszyn lub wykonywaniem niebezpiecznych czynności, dopóki nie upewnią się, że allopurynol nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku tego produktu nie istnieje współczesna dokumentacja kliniczna, którą można by wykorzystać do określenia częstości występowania działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych może się różnić w zależności od przyjmowanej dawki, a także w przypadku podawania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Kategorie częstości przypisane do poniższych działań niepożądanych zostały podane w przybliżeniu, dla większości działań nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość ich występowania. Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu określono jako występujące rzadko lub bardzo rzadko. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1 000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

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

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Czyraczność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza[1] Niedokrwistość aplastyczna[1] Małopłytkowość[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość[2]
	Bardzo rzadko	Angioimmunoblastyczny chłoniak z 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	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaćma Zaburzenia widzenia Zmiany w obszarze plamki żółtej
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty[4] Nudności[4] Biegunka
	Bardzo rzadko	Krwawe wymioty Biegunki tłuszczowe Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zmiana częstości wypróżnień
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby[5]
	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby)[5]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka[6]
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy[7] Wysypka polekowa Łysienie Zmiany koloru włosów
	Częstość nieznana	Liszajowata reakcja polekowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Krwiomocz Azotaemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Niepłodność u mężczyzn Zaburzenia erekcji Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Obrzęk 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 w tej grupie pacjentów.

[2] Opóźniony wielonarządowy zespół nadwrażliwości (znane jako zespół nadwrażliwości lub DRESS) z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby i zespołem zanikających przewodów żółciowych (zniszczenie i zanik dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych) występujące w różnych kombinacjach. Może to również dotyczyć innych narządów (np. wątroby, płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego i jelita grubego). Jeśli takie reakcje wystąpią, może to nastąpić w dowolnym momencie leczenia, allopurynol 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 angioimmunoblastycznego chłoniaka z komórek T po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu allopurynolu.

[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 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 przypadku wystąpienia takich zmian, allopurynol należy natychmiast odstawić. Największe ryzyko dla SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Najlepsze wyniki postępowania w takich przypadkach zapewnia wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie każdego podejrzanego leku. Po ustąpieniu zmian o niewielkim nasileniu można, jeśli to konieczne, ponownie podać allopurynol, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg/dobę) i stopniowo ją zwiększać. Wykazano, że allel HLA-B*5801 jest związany z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości związanego z allopurynolem i SJS/TEN. Wykorzystanie genotypowania jako narzędzia przesiewowego do podejmowania decyzji dotyczących leczenia allopurynolem nie zostało ustalone. W przypadku nawrotu wysypki allopurynol należy TRWALE odstawić, ponieważ mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 Zaburzenia układu immunologicznego). Jeśli nie można wykluczyć SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE NALEŻY ponownie wprowadzać allopurynolu ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej lub nawet zakończnej zgonem 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 na allopurynol, jak i bez takich objawów.

[8] Zgłaszano występowanie gorączki z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol, jak i bez takich objawów (patrz punkt 4.8 *Zaburzenia układu immunologicznego*).

[9] Występowanie podwyższonego stężenia hormonu tyreotropowego (ang. *Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) w odpowiednich badaniach nie miało wpływu na poziom stężenia wolnej T4 lub stężenia TSH 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
Zgłaszano przypadki spożycia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych.
U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu zgłaszano objawy podmiotowe i przedmiotowe, w tym nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Powrót do zdrowia nastąpił po zastosowaniu ogólnych środków podtrzymujących.

Leczenie
Znaczne wchłanianie allopurynolu może prowadzić do istotnego zahamowania aktywności oksydazy ksantynowej, co nie powinno mieć niepożądanych działań, o ile nie wpływa na jednocześnie przyjmowane leki, zwłaszcza 6-merkaptopurynę i (lub) azatioprynę. Odpowiednie nawodnienie w celu utrzymania optymalnej diurezy ułatwia wydalanie allopurynolu i jego metabolitów. W razie konieczności można zastosować hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA01

Mechanizm działania
Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Allopurynol i jego główny metabolit oksypurynol zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu i moczu poprzez hamowanie oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny i ksantyny do kwasu moczowego.

Działanie farmakodynamiczne
Poza hamowaniem katabolizmu puryn, u niektórych, ale nie u wszystkich pacjentów z hiperurykemią zmniejszeniu ulega biosynteza puryn *de novo* dzięki hamowaniu na drodze sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantyno-guaninowej. Do innych metabolitów allopurynolu należą: rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Allopurynol jest aktywny po podaniu doustnym i szybko wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wykrywały allopurynol we krwi po 30 do 60 minutach od podania. Szacowana biodostępność waha się od 67% do 90%.

Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godziny po doustnym podania allopurynolu, ale szybko się zmniejsza i po 6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągane jest zwykle po 3 do 5 godzin od doustnego podania allopurynolu i utrzymuje się znacznie dłużej.

Dystrybucja
Allopurynol w minimalnym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego uważa się, że zmiany w wiązaniu z białkami nie wpływają znacząco na jego klirens. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 L/kg, co wskazuje na stosunkowo intensywny wychwyt przez tkanki. Stężenia allopurynolu w tkankach u ludzi nie zostały zgłoszone, ale jest prawdopodobne, że allopurynol i oksipurynol będą obecne w najwyższych stężeniach w wątrobie i błonie śluzowej jelit, gdzie aktywność oksydazy ksantynowej jest wysoka.

Metabolizm
Głównym metabolitem allopurynolu jest oksypurynol. Do innych metabolitów allopurynolu należą: rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

Eliminacja
Około 20% przyjętego doustnie allopurynolu jest wydalane z kałem. Eliminacja allopurynolu odbywa się głównie na drodze metabolicznej konwersji do oksypurynolu przy udziale oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej, natomiast mniej niż 10% niezmienionego leku jest wydalane z moczem. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi około 0,5 do 1,5 godziny.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale okres półtrwania oksypurynolu w osoczu jest znacznie dłuższy. Szacuje się, że u ludzi wynosi on od 13 do 30 godzin. W związku z tym skuteczne hamowanie oksydazy ksantynowej utrzymuje się przez 24 godziny po podawaniu pojedynczej dawki dobowej allopurynolu. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek stopniowo gromadzą oksypurynol, aż do osiągnięcia stężenia oksypurynolu w osoczu w stanie stacjonarnym. U takich pacjentów, przyjmujących 300 mg allopurynolu na dobę, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosi na ogół 5-10 mg/L.

Oksypurynol jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, ale ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, ponieważ ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Zgłaszane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji wahają się od 13,6 godzin do 29 godzin. Duże rozbieżności w tych wartościach mogą wynikać z różnic w konstrukcji badań i (lub) klirensie kreatyniny u pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Klirens allopurynolu i oksypurynolu jest znacznie zmniejszony u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, co skutkuje wyższymi stężeniami w osoczu podczas długotrwałej terapii. U pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny wynoszą między 10 a 20 mL/min, stężenie oksipurynolu w osoczu wynosiło około 30 mg/L po długotrwałym leczeniu dawką 300 mg allopurynolu na dobę. Jest to w przybliżeniu stężenie, które byłoby osiągane przy dawkach 600 mg/dobę u osób z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagane jest zatem zmniejszenie dawki allopurynolu.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku
Kinetyka produktu leczniczego prawdopodobnie nie ulegnie zmianie z innych przyczyn niż pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 5.2 *Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność
Badania cytogenetyczne wskazują, że allopurynol nie indukuje aberracji chromosomalnych w ludzkich komórkach krwi *in vitro* w stężeniach do 100 µg/mL ani *in vivo* w dawkach do 600 mg/dobę podawanych średnio przez okres 40 miesięcy.

Allopurynol nie wytwarza związków nitrozowych *in vivo* ani nie wpływa na transformację limfocytów *in vitro*.

Wyniki badań biochemicznych i innych badań cytologicznych wyraźnie wskazują, że allopurynol nie ma szkodliwego wpływu na DNA na żadnej fazie cyklu komórkowego i nie jest mutagenny.

Karcynogenność
U mysz i szczurów leczonych allopurynolem przez okres do 2 lat nie wykazano działania karcynogennego.

Teratogenność
W jednym badaniu na myszach, którym podawano dootrzewnowo dawki 50 lub 100 mg/kg mc. w 10. lub 13. dniu ciąży, stwierdzano wady płodu, jednak w podobnym badaniu na szczurach po dawkach 120 mg/kg mc. podawanych w 12. dniu ciąży nie zaobserwowano wad płodów. Szeroko zakrojone badania wysokich doustnych dawek allopurynolu u myszy do 100 mg/kg na dobę, szczurów do 200 mg/kg na dobę i królików do 150 mg/kg na dobę w okresie od 8. do 16. dnia ciąży nie wykazały działania teratogennego.

Badanie *in vitro* wykorzystujące płodowe gruczoły ślinowe myszy w hodowli w celu wykrycia embriotoksyczności wykazało, że allopurynol nie powinien być embriotoksyczny, jeśli nie wywiera toksycznego działania u matki.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia kukurydziana, suszona
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVDC/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30, 50, 60, 90, 100 i 120 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28038

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-10-05

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-04-01