

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALLUPOL, 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 100 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 68,1 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Opis: Tabletki koloru białego, okrągłe, obustronnie płaskie, przedzielone rowkiem dzielącym tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Allupol jest stosowany w leczeniu pacjentów z objawami pierwotnej lub wtórnej dny uwarunkowanej zwiększeniem stężenia kwasu moczowego/moczanów w surowicy i w moczu.
- Allupol stosuje się u pacjentów z wtórną hiperurykemią występującą podczas leczenia przeciwnowotworowego cytostatykami i intensywną radioterapią.
- Allupol ma również zastosowanie w leczeniu nawracającej kamicy moczanej, w zespole Lesch-Nyhana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony do stosowania doustnego.

Dawki allopurynolu ustala się indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, stężenia kwasu moczowego w surowicy i moczu, czynności nerek i wątroby oraz w zależności od współistniejących chorób.

Dawkowanie w pierwotnej i wtórnej dnie

Najmniejsza stosowana dawka terapeutyczna wynosi 100 mg na dobę (1 tabletki).

- **W łagodnej postaci dny** stosuje się dawkę od 100 mg do 200 mg na dobę.
- **U pacjentów ze średnio ciężką postacią dny** stosuje się dawkę od 300 mg do 600 mg na dobę.
- **W ciężkich postaciach dny** stosuje się dawkę od 700 mg do 900 mg na dobę w dawkach podzielonych.

Nie należy podawać pojedynczej dawki większej niż 300 mg.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego nawrotu dny zaleca się rozpocząć leczenie od podawania małych dawek (100 mg) i stopniowo je zwiększać w odstępach tygodniowych o 100 mg, nie stosując jednak dawki większej od maksymalnej dawki dobowej, do uzyskania stężenia kwasu moczowego w surowicy w granicach ok. 6 mg/dl lub mniejszego.

Należy dążyć do uzyskania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy po jednym do trzech tygodni leczenia allopurynolem.

W przypadku zmiany sposobu leczenia z produktów leczniczych urykozurycznych na allopurynol, należy przeprowadzić tą zmianę poprzez stopniowe zmniejszanie dawek produktu leczniczego urykozurycznego, równocześnie zwiększając dawkę allopurynolu. Proces ten musi trwać kilka tygodni, do momentu uzyskania

dawki allopurynolu koniecznej do utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy w granicach wartości prawidłowych.

Dawkowanie u pacjentów z wtórną hiperurykemią występującą podczas leczenia przeciwnowotworowego cytostatykami i intensywną radioterapią

W okresie intensywnego leczenia choroby nowotworowej cytostatykami i radioterapią zaleca się podawanie allopurynolu w dawkach od 600 mg do 800 mg na dobę w dawkach podzielonych przez okres dwóch - trzech dni, poprzedzających leczenie choroby nowotworowej. Następnie dawkę należy dostosować na podstawie wyników stężenia kwasu moczowego i kontynuować podawanie allopurynolu do czasu regresji nowotworu. Wskazane jest podawanie dużych ilości płynów (nie mniej niż 2,5 l na dobę) oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczanów.

Dawkowanie w nawracającej kamicy moczanowej

W przypadku nawrotowej kamicy szczawianowo - wapniowej i hiperurykozurii zaleca się od 200 mg do 300 mg allopurynolu na dobę w dawkach podzielonych lub w pojedynczej dawce. Wielkość dawki allopurynolu ustala się na podstawie stężenia moczanów w moczu. U tych pacjentów stosuje się dietę o małej zawartości białka, szczawianów i wapnia. Wskazane jest również podawanie dużej ilości płynów i pokarmów zawierających włókniak.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, leczonych allopurynolem, może wystąpić kumulacja produktu leczniczego. Dlatego dawkę allopurynolu należy odpowiednio dostosować w zależności od stanu czynnościowego nerek (patrz niżej).

DAWKOWANIE ALLOPURYNOLU W ZALEŻNOŚCI OD KLIRENSU KREATYNINY

KLIRENS KREATYNINY	DOBOWA DAWKA ALLOPURYNOLU
od 10 ml do 20 ml / min	200 mg /dobę
mniej niż 10 ml / min	nie więcej niż 100 mg / dobę
mniej niż 3 ml / min	konieczne wydłużenie odstępu między dawkami 100 mg

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub zmniejszonym klirensiem moczanów okres półtrwania oksypurynolu w surowicy jest bardzo wydłużony, dlatego w celu zmniejszenia stężenia moczanów w surowicy krwi wystarczająca może być dawka 100 mg lub 300 mg na dobę dwa razy w tygodniu.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Ze względu na postępujące wraz z wiekiem zaburzenia biotransformacji allopurynolu do metabolitów pośrednich oraz zaburzenia wydalania, związane z obniżoną wydolnością nerek, dawkowanie allopurynolu należy dostosowywać indywidualnie.

Dawkowanie u dzieci

Stosowanie allopurynolu u dzieci jest zasadniczo ograniczone do stanów hiperurykემii wtórnej, występującej podczas intensywnego leczenia przeciwnowotworowego oraz wad genetycznych, dotyczących niektórych układów enzymatycznych, takich jak zespół Lesh-Nyhana. Stosuje się dawki dobowe w przedziale od 10 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc. w dawkach podzielonych, co 6 godzin albo dawkowanie uzależnione od wieku dziecka:

- **Dzieci w wieku do 6 lat** - podawać 50 mg allopurynolu 3 razy na dobę. Dawka wstępna wynosi 10 mg/kg mc/d podzielone na dawki podawane co 6 godzin.
- **Dzieci w wieku od 6 do 10 lat** - podawać 300 mg allopurynolu na dobę w dawkach podzielonych.
- **Dzieci w wieku powyżej 10 lat** - podawać 600 mg do 800 mg na dobę w dawkach podzielonych.

Podczas leczenia allopurynolem dawkowanie powinno być zweryfikowane po 48 godzinach terapii inicjującej.

Podczas leczenia allopurynolem zaleca się podawanie dużej ilości płynów, tak, aby diureza dobową wynosiła około 2 l. Podaż płynów uzależniona jest od rodzaju choroby i stanu klinicznego pacjenta. Podczas leczenia odczyn moczu powinien być obojętny lub lekko alkaliczny. Produkt leczniczy można przyjmować raz na dobę po posiłku. Przyjmowanie allopurynolu po posiłku zmniejsza ryzyko występowania objawów niepożądanych, dotyczących przewodu pokarmowego.

Monitorowanie pacjentów

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na allopurynol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów nadwrażliwości należy produkt leczniczy natychmiast odstawić.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki leku.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. diuretykami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny może współistnieć upośledzenie czynności nerek. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u tej grupy pacjentów.

Bezobjawowa hiperurykemia nie jest uważana za wskazanie do stosowania allopurynolu i może być skorygowana przez podawanie odpowiedniej ilości i rodzaju płynów, stosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie przyczyny podwyższenia stężenia kwasu moczowego w surowicy.

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 allopurynolu, podobnie jak w przypadku leków moczopędnych o działaniu urykozurycznym, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia allopurynolem.

Jeśli u pacjenta przyjmującego allopurynol wystąpi ostry napad dny, należy kontynuować podawanie produktu leczniczego w dotychczasowej dawce, jednocześnie stosując odpowiedni lek przeciwzapalny.

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

Ponieważ leczenie allopurynolem doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje (niewielka) możliwość zaklinowania się rozpuszczonych złogów w moczowodzie.

Allupol zawiera laktozę. Produkt 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 lekami i inne rodzaje interakcji

6-Merkaptopuryna i azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, którą inaktywuje oksydaza ksantynowa. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Zaleca się podawanie $\frac{1}{4}$ zwykle stosowanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny przy ich skojarzeniu z allopurynolem, ponieważ hamowanie oksydazy ksantynowej wydłuży czas ich działania.

Widarabina (arabinozyd adeniny)

Dostępne dane wskazują, że w obecności allopurynolu ulega wydłużeniu okres półtrwania widarabiny. W przypadku jednoczesnego podawania obu leków konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności.

Salicylany i leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów

Oksypurynol, który jest głównym metabolitem allopurynolu i wykazuje analogiczne działanie, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów takie jak probenecyd lub salicylany stosowane w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Wskutek tego działanie allopurynolu może ulec osłabieniu. Kliniczne znaczenie tej interakcji należy oceniać indywidualnie.

Chlorpropamid

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, którym podaje się chlorpropamid jednocześnie z allopurynolem może wystąpić zwiększone ryzyko przedłużonego działania hipoglikemizującego chlorpropamidu. Powodem tego jest możliwość współzawodnictwa allopurynolu i chlorpropamidu, dotyczące ich wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

Opisywano rzadkie przypadki zwiększonego działania warfaryny i innych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny podczas ich skojarzonego stosowania z allopurynolem. Pacjenci otrzymujący takie leczenie skojarzone powinni być poddani ścisłej obserwacji.

Fenytoina

Allopurynol może hamować utlenianie fenytoiny w wątrobie, lecz kliniczne znaczenie tej reakcji nie zostało ustalone.

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 dawka leku.

Ampicylina lub Amoksycylina

Obserwowano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów przyjmujących ampicylinę lub amoksycylinę w skojarzeniu z allopurynolem, w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących obu leków jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Zaleca się, jeśli to tylko możliwe, stosowanie u pacjentów leczonych allopurynolem innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycylina.

Cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, chlormetyna

Obserwowano nasilenie hamowania czynności szpiku kostnego przez cyklofosfamid i inne leki cytostatyczne u pacjentów leczonych nimi z powodu choroby nowotworowej (innej niż białaczka), przyjmujących jednocześnie allopurynol. Jednakże w dobrze kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną, bleomycyną, prokarbazyną i (lub) chlormetyną allopurynol nie zwiększał toksycznego działania tych leków.

Cyklosporyna

Doniesienia wskazują, że stężenie cyklosporyny w osoczu może się zwiększyć podczas jej skojarzonego stosowania z allopurynolem. Należy się liczyć z możliwością nasilenia toksycznego działania cyklosporyny podczas jednoczesnego podawania tych leków.

Didanozyna

U zdrowych ochotników oraz pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących didanozynę w skojarzeniu z allopurynolem (300 mg na dobę) występowało w przybliżeniu podwojenie wartości jej maksymalnego stężenia (C_{max}) oraz pola pod krzywą (AUC), przy czym okres półtrwania w fazie eliminacji pozostawał bez zmian. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. W razie takiej konieczności dawka didanozyny powinna być zmniejszona, a pacjent poddany ścisłej obserwacji.

4.6 Ciąża i laktacja

Z danych otrzymanych z dużej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie allopurynolu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/ noworodka. Do chwili obecnej brak jest innych istotnych danych epidemiologicznych.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Allopurynol i oksypurynol przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

Brak danych dotyczących wpływu allopurynolu i jego metabolitów na dziecko karmione piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Allupol u kobiet karmiących piersią, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: senność, zawroty głowy i ataksja pacjenci powinni być poinformowani o możliwym niebezpieczeństwie w czasie kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność do czasu kiedy są pewni, że allopurinol nie wywołuje negatywnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Nie jest dostępna dokumentacja kliniczna pozwalająca na dokładną ocenę częstości występowania działań niepożądanych. Zależy ona od dawki allopurynolu oraz stosowanych w skojarzeniu z nim leków. Poniżej podano oszacowaną częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, ponieważ dla większość z nich szczegółowe dane ilościowe nie są dostępne.

Obserwacje po wprowadzeniu preparatów allopurynolu do obrotu wskazują, że działania niepożądane występują rzadko lub bardzo rzadko i mają zwykle niewielkie nasilenie.

Zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych obserwuje się u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

W poniższym zestawieniu przyjęto klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych zgodnie z konwencją MedDRA:

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 ($< 10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	czyraczność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, eozynofilia
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.	
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości (w tym ciężkie, takie jak: wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella)
Bardzo rzadko	limfadenopatia angioimmunoblastyczna
Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje skórne ze złuszczeniem naskórka, gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, bólami stawów i (lub) eozynofilią, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, występują rzadko (patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej). Związane z nadwrażliwością zapalenie naczyń i odczyny tkankowe mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym zapaleniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek i bardzo rzadko drgawkami. Bardzo rzadko opisywano wstrząs anafilaktyczny. Tego rodzaju objawy mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Jeśli wystąpią, produkt leczniczy Allupol należy odstawić NATYCHMIAST i NA STAŁE.	
W leczeniu skórnych reakcji nadwrażliwości można zastosować kortykosteroidy. Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości związane było zwykle ze współistnieniem zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, zwłaszcza w przypadkach zakończonych zgonem.	
Bardzo rzadko opisywano przypadki limfadenopatii angioimmunoblastycznej po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu	

produktu leczniczego Allupol.	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	cukrzyca, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	niepokój, nerwowość, zaburzenia koncentracji
Bardzo rzadko	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	śpiączka, porażenia, ataksja, zaburzenia równowagi, neuropatia, parestezje, nadmierna senność lub bezsenność, spowolnienie reakcji, bóle głowy, zaburzenia smaku
Opisano dwa przypadki jałowego zapalenia opon mózgowych, które rozwinęły się w ciągu kilku godzin od przyjęcia pierwszej dawki allopurynolu.	
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, zapalenie naczyń (w tym zapalenie tętnic wieńcowych, zapalenie tętnic mózgowych)
Opisano dwa przypadki zgonu sercowego, który wystąpił w przebiegu zapalenia tętnic wieńcowych, wywołanego prawdopodobnie zastosowaniem allopurynolu.	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	wymioty, nudności, bóle brzucha i uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu
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 Allupol po posiłkach.	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	beobjawowe 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
Bardzo rzadko	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. W przypadku wystąpienia takich zmian, produkt leczniczy Allupol należy NATYCHMIAST odstawić. W przypadku wystąpienia zmian o niewielkim nasileniu, po ich	

ustąpieniu można, jeśli jest to konieczne, ponownie podać produkt leczniczy Allupol, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Jeśli zmiany skórne wystąpią ponownie, produkt leczniczy Allupol należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko	krwiomocz, mocznica, kłębuszkowe zapalenie nerek
---------------	--

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 22,5 g allopurynolu bez niepożądanych następstw. U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu odnotowano między innymi wystąpienie nudności, wymiotów, zawrotów głowy i biegunki. Po odstawieniu leku i zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

Postępowanie

Wchłonięcie do organizmu dużej dawki allopurynolu może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba, że jednocześnie stosuje się inne leki wchodzące w interakcję z allopurynolem, zwłaszcza 6-merkaptopurynę lub azatioprynę (patrz także punkt 4.5). Właściwe nawodnienie organizmu w przypadku przedawkowania zapewnia utrzymanie optymalnej diurezy i 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 zmniejszające 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 oraz ksantyny do kwasu moczowego. U niektórych pacjentów z hiperurykemią oprócz hamowania katabolizmu puryn zmniejszone zostaje również wytwarzanie puryn *de novo* poprzez hamowanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. Pozostałe metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja i wiązanie z białkami

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 wysokim przenikaniu leku do tkanek. Brak danych dotyczących tkankowych stężeń allopurynolu u człowieka, ale możliwe jest, że największe stężenia allopurynolu i oksypurynolu występują w wątrobie i błonie śluzowej jelit, gdzie notowana jest najwyższa aktywność oksydazy ksantynowej.

Metabolizm i wydalanie

Około 20% przyjętej dawki allopurynolu wydalane jest z kałem. Allopurynol ulega wydalaniu głównie po przemianie 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 0,5 do 1,5 godziny.

Oksypurynol hamuje aktywność oksydazy ksantynowej w słabszym stopniu niż allopurynol, ale jego okres półtrwania jest znacznie dłuższy. Ocenia się, że wynosi on u człowieka od 13 do 30 godzin. Dlatego też pojedyncza dobową dawką allopurynolu hamuje aktywność oksydazy ksantynowej przez okres ponad 24 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie oksypurynolu w osoczu stopniowo zwiększa się aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. U pacjentów przyjmujących allopurynol w dawce 300 mg na dobę stężenie oksypurynolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi zwykle 5 - 10 mg/l. Oksypurynol wydalany jest w moczu w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Obserwowane wartości okresu półtrwania oksypurynolu mieszczą się w szerokim zakresie od 13 do 29 godzin. Powodem tych rozbieżności mogą być różnice między użytymi metodami badań (i - lub) różnice wartości klirensu kreatyniny badanych pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z upośledzoną czynnością 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 dawce dobowej 300 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek podobne stężenie wystąpiłoby po podawaniu leku w dobowej dawce 600 mg. Z tego powodu konieczne jest zmniejszenie dawki allopurynolu u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie wydaje się, aby czynniki inne niż zaburzenie czynności nerek wpływały na kinetykę leku.

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* przy stężeniach allopurynolu 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 nitrozyłową, ani też nie wpływał na transformację limfocytów.

Wyniki badań biochemicznych i cytologicznych wyraźnie sugerują, że allopurynol nie wywiera szkodliwego 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 badaniu u myszy otrzymujących dootrzewnowo allopurynol w dawce od 50 lub 100 mg/kg masy ciała w 10 lub 13 dniu ciąży obserwowano wystąpienie uszkodzeń płodu. W podobnym badaniu przeprowadzonym u szczurów otrzymujących dawkę 120 mg/kg masy ciała w 12 dniu ciąży uszkodzenia płodu nie wystąpiły. W przeprowadzonych licznych badaniach u myszy, szczurów i królików, którym podawano *per os* duże dawki allopurynolu (do 100 mg/kg/dobę, do 200 mg/kg/dobę, do 150 mg/kg/dobę odpowiednio) od 8 do 16 dnia ciąży nie stwierdzono teratogennego działania leku.

Badanie *in vitro* ślinianek płodów mysich, przeprowadzone w celu określenia właściwości embriotoksycznych allopurynolu wykazało, że w stężeniach mniejszych od stężeń toksycznych dla matki nie wywiera on toksycznego wpływu na płód.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna

Powidon K-25

Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

50 tabletek (2 blistry po 25 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Certyfikat rejestracyjny nr 3676
Pozwolenie nr R/1094

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

17.08.1992 r.
29.04.1999 r.
23.12.2003 r.
07.07.2004 r.
06.05.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-07-17/2010-04-26

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616
- 10 -