

## CHARAKTERTYSTYKA PRODUKU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Auricid, 100 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 100 mg allopurynolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką 100 mg zawiera 50,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

100 mg: Białe lub prawie białe, o średnicy około 7,5 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane z napisami „AL” i „100” oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Dorośli

Leczenie allopurynolem należy rozpoczynać w małej dawce, np. 100 mg na dobę, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, a zwiększać ją jedynie, jeśli odpowiedź w postaci stężenia moczanów w surowicy jest niezadowolająca. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*). Zaleca się następujące schematy dawkowania:

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

Dawki większe niż 300 mg należy podawać w dawkach podzielonych, nie przekraczając 300 mg w dowolnym momencie, jeśli konieczne jest obliczenie dawki na kilogram masy ciała, należy stosować dawki od 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na brak specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalającą redukcję moczanów. Należy zwracać szczególną uwagę na wskazówki zawarte w punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek* oraz w punkcie 4.4.

#### Zaburzenia czynności nerek

Allopurynol i jego metabolity wydalane są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji produktu leczniczego i (lub) jego metabolitów, a w konsekwencji do wydłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek może być wskazane stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub stosowanie pojedynczych dawek 100 mg w odstępach dłuższych niż jedna doba.

Jeśli dostępne są urządzenia do monitorowania stężenia oksypurynolu w osoczu, dawkę należy dostosować tak, aby utrzymać stężenie oksypurynolu w osoczu poniżej 100 mikromoli/litr (15,2 mg/litr). Allopurynol i jego metabolity są usuwane poprzez dializę nerek. Jeśli dializa jest wymagana dwa do trzech razy w tygodniu, należy rozważyć alternatywny schemat dawkowania 300-400 mg allopurynolu tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawki. Zaleca się okresowe wykonywanie testów czynnościowych 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 allopurynolu 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. Dawkowanie allopurynolu należy stosować w dawkach mieszczących się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania.

W przypadku pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2 *Zaburzenia czynności nerek*.

Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka odkładania złogów ksantyny i (lub) oksypurynolu, co mogłoby niekorzystnie wpłynąć na stan kliniczny pacjenta. Patrz także punkty 4.5 i 4.8.

#### Monitorowanie pacjentów

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Allopurynolu nie należy stosować u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na allopurynol 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 oddzielenie się naskórka (TEN)

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako DRESS) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN). Reakcje te są rozpoznawaniem klinicznymi, a ich postaci kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji. W razie wystąpienia takiej 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 mieć korzystny wpływ 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 jest bardzo różna między populacjami etnicznymi: 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 europejskiego oraz japońskiego. 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 ryzyko. Konieczne jest wzmożone nadzorowanie objawów zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN, zaś pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia po wystąpieniu pierwszych objawów.

SJS/TEN mogą nadal wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B\*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.

#### Przewlekłe zaburzenia czynności nerek

Pacjenci u których występują przewlekłe zaburzenia czynności nerek i którzy jednocześnie przyjmują leki moczopędne, w szczególności tiazydy, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym SJS/TEN, związanych ze stosowaniem allopurynolu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku wystąpienia objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego i trwałego przerwania leczenia w przypadku wystąpienia pierwszych objawów (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. diuretykami czy inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek i allopurynol należy stosować z zachowaniem ostrożności w tej grupie pacjentów.

#### Bezobjawowa hiperurykemia

Ogólnie uważa się, że bezobjawowa hiperurykemia nie jest wskazaniem do stosowania allopurynolu. Podawanie płynów i zmiana diety oraz leczenie przyczyny choroby mogą przyczynić się do ustąpienia tego schorzenia.

#### Ostry napad dny

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

W początkowym okresie leczenia allopurynolem, podobnie jak w przypadku leków moczopędnych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego też, zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zasięgnąć odpowiednich informacji z literatury fachowej dotyczących szczegółowych zaleceń dawkowania oraz środków ostrożności i ostrzeżeń.

Jeżeli u pacjentów otrzymujących allopurynol rozwiną się ostre napady, leczenie należy kontynuować z zastosowaniem tej samej dawki, a jednocześnie leczyć ostry napad dny poprzez zastosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego.

#### Odkładanie się złogów ksantynowych

W stanach, w których występuje 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 zapewniając właściwe nawodnienie pacjenta w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

#### Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych

Prawidłowe leczenie allopurynolem doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, z niewielką możliwością zaklinowania się ich w moczowodzie.

#### Zaburzenia tarczycy

W długotrwałym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5  $\mu\text{IU/mL}$ ) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

### Laktoza

Tabletki allopurynolu zawierają laktozę i dlatego nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### 6-merkaptopuryna i azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, którą inaktywuje oksydaza ksantynowa. Podczas jednoczesnego stosowania 6-merkaptopuryny lub azatiopryny z allopurynolem należy przyjmować tylko jedną czwartą zwykłej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, ponieważ zahamowanie oksydazy ksantynowej wydłuży ich działanie.

### Widarabina (arabinozyd adeniny)

Dostępne dane wskazują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny. W przypadku jednoczesnego podawania tych dwóch produktów leczniczych należy zachować szczególną ostrożność w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

### Salicylany i leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego

Oksypurynol, który jest głównym metabolitem allopurynolu i wykazuje działanie lecznicze, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego też, leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego, takie jak probenecyd lub salicylany, w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszyć skuteczność allopurynolu, jednakże kliniczne znaczenie tej interakcji należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

### Chlorpropamid

Jeśli allopurynol jest podawany jednocześnie z chlorpropamidem, gdy czynność nerek jest osłabiona, może wystąpić większe ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego, ponieważ allopurynol i chlorpropamid mogą konkurować podczas wydalania w cewkach nerkowych.

### Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny

Rzadko opisywano przypadki zwiększenia działania warfaryny i innych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem, dlatego też wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy uważnie monitorować.

### Fenytoina

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

### Teofilina

Zgłaszano hamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm tej interakcji można tłumaczyć tym, że u człowieka oksydaza ksantynowa bierze udział w metabolizmie teofiliny. Należy monitorować stężenie teofiliny u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie allopurynolem, lub gdy zwiększana jest jego dawka.

### Ampicylina/ amoksycylina

Obserwowano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów otrzymujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę i allopurynol, w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących obu leków jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Jednakże zaleca się, jeżeli to tylko możliwe, stosowanie alternatywy dla ampicyliny lub amoksycyliny u pacjentów leczonych allopurynolem.

### 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.

### Cyklosporyna

Doniesienia wskazują, że stężenie cyklosporyny w osoczu może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania allopurynolu. Podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy brać pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności cyklosporyny.

### Dydanozyna

Jednoczesne stosowanie allopurynolu (w dawce 300 mg na dobę) u zdrowych ochotników oraz u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących dydanozynę powodowało w przybliżeniu podwojenie wartości  $C_{max}$  w osoczu oraz AUC dydanozyny, pozostając bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. Ogólnie, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych 2 produktów leczniczych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania allopurynolu i dydanozyny, może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny, a pacjentów należy dokładnie monitorować.

### Leki moczopędne

Zgłaszano występowanie interakcji pomiędzy allopurynolem i furosemidem, która związana była ze zwiększonym stężeniem moczanów w surowicy i zwiększonym stężeniem oksypurynolu w osoczu. Zwiększone ryzyko nadwrażliwości zgłaszano w przypadku podawania allopurynolu z lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, szczególnie w zaburzeniach czynności nerek.

### Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Zgłaszano zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem allopurynolu wraz z inhibitorami ACE, szczególnie w zaburzeniach czynności nerek.

### Wodorotlenek glinu

Jeśli jednocześnie pacjent przyjmuje wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin pomiędzy przyjmowaniem obu produktów leczniczych.

## **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 skutków (patrz punkt 5.3).

Stosowanie u kobiet w ciąży jest wskazane wyłącznie, 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 matki. Stężenia 1,4 mg/litr allopurynolu i 53,7 mg/litr oksypurynolu zostały wykazane w mleku matki u kobiety przyjmującej allopurinol w dawce 300 mg na dobę. 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 obsługiwanie maszyn**

Ze względu na to, że u pacjentów otrzymujących allopurynol zgłaszano działania niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy i ataksja, należy zachować szczególną ostrożność przed prowadzeniem pojazdów, obsługą maszyn lub wykonywaniem niebezpiecznych czynności do czasu upewnienia się, że allopurynol nie wpływa niekorzystnie na sprawność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od stosowanej dawki oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi.

Częstości występowania przypisane do wymienionych poniżej działań niepożądanych zostały określone w przybliżeniu, dla większości z tych działań nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu określono jako występujące rzadko lub bardzo rzadko. Do klasyfikacji częstości występowania zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem allopurynolu, występują rzadko w ogólnej populacji leczonych pacjentów i w większości przypadków mają niewielkie nasilenie. Częstość ich występowania zwiększa się w przypadkach współistniejącej choroby nerek i (lub) wątroby.

<b>Tabela 1 Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Czyraczność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza <sup>1</sup> Niedokrwistość aplastyczna <sup>1</sup> Trombocytopenia <sup>1</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T <sup>3</sup> 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 Parastezje Senność Ból głowy Zaburzenia smaku 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 błędnikowego
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty <sup>4</sup> Nudności <sup>4</sup>
	Bardzo rzadko	Krwawe wymioty Biegunki tłuszczowe Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zmiana częstości wypróżnień Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby <sup>5</sup>
	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) <sup>5</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>6</sup>
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy <sup>7</sup> Wysypka polekowa Łysienie Zmiana koloru włosów
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	Obrzęki Apatia Osłabienie Gorączka <sup>8</sup>
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi <sup>9</sup>

#### Opis wybranych działań niepożądanych

1. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

2. Zespół nadwrażliwości występujący z opóźnieniem i obejmujący jednocześnie wiele narządów (znany jako zespół nadwrażliwości lub DRESS) z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, pseudochłoniakiem, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią,

powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby oraz zespołem znikających przewodów żółciowych (niszczenie oraz zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) występującymi w różnych kombinacjach. Zmiany mogą wystąpić również w innych narządach (np. w wątrobie, płucach, nerkach, trzustce, mięśniu sercowym oraz okrężnicy). Jeśli wystąpią tego rodzaju reakcje, a może to nastąpić w dowolnym momencie leczenia, allopurinol należy odstawić NATYCHMIAST I NA STAŁE.

Nie należy powtórnie podawać produktu leczniczego pacjentom, u których wystąpił zespół nadwrażliwości i SJS/TEN. W leczeniu skórnych reakcji nadwrażliwości można zastosować kortykosteroidy. Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości związane było zwykle ze współistnieniem zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, szczególnie w przypadkach zakończonych zgonem.

3. Bardzo rzadko opisywano przypadki chłoniaka angioimmunoblastycznego 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 allopurinol po posiłkach.

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

6. Reakcje skórne są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą to być zmiany swędzące, grudkowo-plamkowe, niekiedy łuskowate, czasem purpurowe i rzadko złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (SJS/TEN). Największe ryzyko pojawienia się zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, a także innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Najlepsze rezultaty w przypadku takich reakcji uzyskuje się za pomocą wczesnej diagnozy oraz natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego podejrzanego o spowodowanie tych reakcji. Jeśli takie reakcje wystąpią, allopurinol należy natychmiast odstawić. Po ustąpieniu reakcji, jeśli były one łagodne, allopurinol można w razie potrzeby podać ponownie, zaczynając stosowanie od małej dawki (np. 50 mg na dobę), następnie stopniowo ją zwiększając. Został wykazany związek obecności allelu HLA-B\*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych ze stosowaniem allopurynolu. Dotychczas nie zdecydowano o zastosowaniu genotypowania jako metody przesiewowej przy podejmowaniu decyzji o leczeniu allopurynolem. Jeśli wysypka wystąpi ponownie, allopurinol należy odstawić na stałe, ponieważ może wystąpić cięższa reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 *Zaburzenia układu immunologicznego*). Jeżeli nie można wykluczyć wystąpienia SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE NALEŻY ponownie podawać allopurynolu ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji lub nawet zgonu. Rozpoznanie kliniczne SJS/TEN pozostaje podstawą w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Jeśli takie reakcje wystąpią w dowolnym momencie leczenia, allopurinol należy odstawić natychmiast i na stałe.

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

8. Zgłaszano występowanie gorączki z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurinol lub bez tych objawów (patrz punkt 4.8 *Zaburzenia układu immunologicznego*).

9. Zwiększenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4, ani też TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.

#### Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Opisano przypadki przyjęcia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych.

U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu, odnotowano objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmujące nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy.

##### Leczenie

Powrót do zdrowia następował po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego.

Wchłonięcie dużych dawek allopurynolu może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba że jednocześnie stosuje się inne leki, a zwłaszcza 6-merkaptopurynę i (lub) azatioprynę.

Właściwe nawodnienie organizmu zapewnia utrzymanie optymalnej diurezy i wspomaga wydalanie allopurynolu oraz jego metabolitów. W razie konieczności można zastosować hemodializę.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające biosyntezę kwasu moczowego, kod ATC: M04AA01.

##### Mechanizm działania

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

##### Działanie farmakodynamiczne

Poza hamowaniem katabolizmu puryn, u niektórych, choć 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 się wchłania z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wykrywały allopurynol we krwi 30-60 minut od podania. Szacowana biodostępność waha się od 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godziny od doustnego podania allopurynolu, ale szybko się zmniejsza i po

6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągnięte jest zwykle po 3-5 godzinach od doustnego podania allopurynolu i utrzymuje się dużo dłużej.

### Dystrybucja

Allopurynol w minimalnym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego uważa się, że zmiany w wiązaniu z białkami nie zmieniają istotnie jego klirensu. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 litra/kg, co wskazuje na stosunkowo intensywny wychwyty 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 aktywność oksydazy ksantynowej jest duża.

### Metabolizm

Głównym metabolitem allopurynolu jest oksypurynol. Pozostałe metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

### Eliminacja

Około 20% przyjętego allopurynolu wydalane jest z kałem. Eliminacja allopurynolu polega głównie na przemianie metabolicznej do oksypurynolu, katalizowanej przez oksydazę ksantynową oraz oksydazę aldehydową, przy czym mniej niż 10% produktu leczniczego jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi od około 0,5 do 1,5 godziny. Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale jego okres półtrwania w osoczu jest znacznie dłuższy. Ocenia się, że wynosi u człowieka od 13 do 30 godzin. Dlatego też pojedyncza dobową dawkę allopurynolu hamuje aktywność oksydazy ksantynowej przez ponad 24 godziny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie oksypurynolu w osoczu stopniowo zwiększa się, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego. U tych pacjentów, przyjmujących allopurynol w dawce 300 mg na dobę, stężenie oksypurynolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi zwykle 5-10 mg/litr.

Oksypurynol wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi w fazie eliminacji, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opiswane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji mieszczą się w zakresie od 13,6 do 29 godzin. Duże rozbieżności w tych wartościach mogą wynikać z różnic między użytymi metodami badań i (lub) różnic wartości klirensu kreatyniny u badanych pacjentów.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu zmniejsza się znacznie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, co zwiększa stężenie produktu leczniczego w osoczu w przypadku długotrwałego stosowania. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosił od 10 do 20 mL/minutę, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosiło około 30 mg/litr po długotrwałym podawaniu allopurynolu w dobowej dawce 300 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, podobne stężenie wystąpiłoby podczas stosowania produktu leczniczego w dawce 600 mg na dobę. Dlatego konieczne jest zmniejszenie dawki allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie wydaje się prawdopodobne, aby czynniki inne niż pogorszenie czynności nerek wpływały na kinetykę produktu leczniczego (patrz punkt 5.2 *Pacjenci 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 mikrogramów/mL oraz *in vivo* w dawkach do 600 mg na dobę podawanych średnio przez okres 40 miesięcy.

W badaniach *in vitro* allopurynol nie powodował powstawania związków zawierających grupę nitrozową, ani też nie wpływał na transformację limfocytów.

Wyniki badań biochemicznych i innych badań cytologicznych wyraźnie sugerują, że allopurynol nie wywiera ujemnego wpływu na DNA w żadnej fazie cyklu komórkowego i nie wykazuje właściwości mutagennych.

#### Karcynogenność

W badaniach na myszach i szczurach, którym allopurynol podawano przez okres do 2 lat, nie wykazano właściwości rakotwórczych.

#### Działanie teratogenne

W jednym badaniu na myszach, otrzymujących dootrzewnowo dawki 50 lub 100 mg/kg masy ciała w 10 lub 13 dniu ciąży, wystąpiły uszkodzenia płodu, jednakże w podobnym badaniu przeprowadzonym na szczurach, w którym produkt leczniczy podawano w dawce 120 mg/kg masy ciała w 12 dniu ciąży, nie zaobserwowano uszkodzeń płodów. Obszerne badania wysokich doustnych dawek allopurynolu u myszy do 100 mg/kg masy ciała na dobę, szczurów do 200 mg/kg masy ciała na dobę i królików do 150 mg/kg masy ciała na dobę w dniach od 8 do 16 ciąży nie wykazały działania teratogenne.

W badaniach *in vitro* ślinianek płodów mysich w hodowli, przeprowadzonych w celu określenia właściwości embriotoksycznych wykazano, że nie należy spodziewać się, aby allopurynol powodował działanie embriotoksyczne, nie powodując jednocześnie działania toksycznego wobec matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Auricid, 100 mg, tabletki

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon (K-30)

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**

Produkt leczniczy Auricid, 100 mg dostępny jest w blistrach z folii PVDC/PVC/Aluminium w opakowaniach po 20, 28, 30, 50, 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne 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**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 28388

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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