

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adnamil, 100 mg, tabletki

Adnamil, 300 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka, 100 mg

Jedna tabletka zawiera 100 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka 100 mg zawiera 48,165 mg laktozy.

Tabletka, 300 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka 300 mg zawiera 142,12 mg laktozy.

Każda tabletka 300 mg zawiera 2,6 mg żółcieni pomarańczowej FCF lak glinowy (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Adnamil, 100 mg, tabletki

Tabletki koloru białego lub prawie białego, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane, o średnicy 7,5 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „AL” i „100” oddzielone linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

Adnamil, 300 mg, tabletki

Tabletki koloru brzoskwiniowego, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „AL” i „300” oddzielone linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produktu leczniczy Adnamil 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 (np. zespół Lesch-Nyhana);
  - glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu);
  - syntetazy fosforybozylpirofosforanowej;
  - amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej;
  - fosforybozylotransferazy adeninowej.

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

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### **Dorośli**

Podawanie allopurynolu należy rozpocząć od stosowania małej dawki, np. 100 mg na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Początkową dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy wpływ stosowanej dawki na stężenie moczanów w surowicy nie jest zadowalający. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 Zaburzenia czynności nerek).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

od 100 do 200 mg na dobę w stanach lekkich;

od 300 do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich;

od 700 do 900 mg na dobę w stanach ciężkich.

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

#### **Dzieci i młodzież**

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

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Ze względu na brak danych, dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku, należy stosować najmniejsze dawki, które spowodują uzyskanie zadowalającego zmniejszenia stężenia 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 wydalone są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu.

Poniższy schemat służyć jako wskazówka do modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek:

| <b>Klirens kreatyniny</b> | <b>Dawka dobową</b>                                      |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| > 20 mL/minutę            | dawkowanie standardowe                                   |
| 10 do 20 mL/minutę        | 100 to 200 mg na dobę                                    |
| < 10 mL/minutę            | 100 mg na dobę lub podawanie w dłuższych odstępach czasu |

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub też podawanie dawki 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 godziny.

Jeśli możliwe jest monitorowanie stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurynolu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynolu było mniejsze niż 100  $\mu\text{mol/L}$  (15,2 mg/L).

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

### **Zaburzenia czynności wątroby**

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawki produktu leczniczego. Zaleca się okresowe wykonywanie testów czynnościowych wątroby we wstępnym okresie leczenia.

### **Dawkowanie w leczeniu chorób z intensywnym obrotem moczanowym, np. w chorobach nowotworowych, w zespole Lescha-Nyhana**

Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego Adnamil przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego w celu wyrównania hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii. Istotne jest zapewnienie właściwego nawodnienia pacjenta w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczianów/kwasu moczowego. Produkt leczniczy Adnamil 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 oraz (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 moczianów w surowicy i w moczu oraz kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawki produktu leczniczego.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

### Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różny sposób, w tym jako rumień

grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako DRESS) oraz SJS/TEN. Reakcje te są rozpoznaniem klinicznymi, a ich postacie kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji. W razie wystąpienia takich reakcji na dowolnym etapie leczenia, należy natychmiast odstawić allopurynol. Pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN nie należy ponownie narażać na kontakt z produktem leczniczym. Stosowanie glikokortykosteroidów może korzystnie wpływać na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości.

#### Allel HLA-B\*5801

Wykazano związek obecności allelu HLA-B\*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopurynolem. Częstość występowania allelu HLA-B\*5801 różni się znacznie między populacjami etnicznymi i wynosi do 20% w populacji chińskiej należącej do grupy etnicznej Han, 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego. Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w celu wykrycia HLA-B\*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem w podgrupach pacjentów o znanej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLAB\*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem. Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone. Jeśli wiadomo, że pacjent jest nosicielem HLA-B\*5801 (dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego [Han], tajskiego lub koreańskiego), nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści przewyższają zagrożenia. Konieczne jest wzmożone nadzorowanie objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN, zaś pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia po wystąpieniu pierwszych objawów.

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

#### Przewlekła niewydolność nerek

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek jednocześnie stosujący leki moczopędne (zwłaszcza tiazydowe) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym SJS/TEN związanych ze stosowaniem allopurynolu. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów w kierunku występowania objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN, a pacjentów należy poinformować, aby w razie pojawienia się pierwszych objawów natychmiast i na stałe przerwali leczenie (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

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

#### Bezobjawowa hiperurykemia

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

#### Ostre napady dny

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

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

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

#### Odkładanie się złogów ksantynowych

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

#### Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych

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

#### Zaburzenia czynności tarczycy

W długoterminowym 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.

#### Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

##### **Laktoza jednowodna**

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

##### **Sód**

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

##### **Żółcień pomarańczowa (E 110)**

Produkt leczniczy Adnamil o mocy 300 mg zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Produkt może powodować reakcje alergiczne.

#### **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. Zahamowanie oksydazy ksantynowej przez allopurynol powoduje wydłużenie czasu działania 6-merkaptopuryny i azatiopryny. Dlatego też, podczas stosowania tych związków jednocześnie z allopurynolem, należy przyjmować tylko  $\frac{1}{4}$  zwykle stosowanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny.

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

Dostępne dane wskazują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny. W przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych konieczna jest uważna obserwacja pacjenta 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*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie allopurynol i chlorpropamid, może wystąpić większe ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego. Powodem tego jest możliwość konkurowania allopurynolu i chlorpropamidu podczas wydalania w cewkach nerkowych.

### *Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny*

Rzadko opisywano przypadki zwiększenia działania przeciwzakrzepowego warfaryny i innych leków 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*

Opisano 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 lub amoksycylina*

Obserwowano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów przyjmujących 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 innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycylina 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 podwojenie wartości  $C_{max}$  w osoczu oraz AUC dydanozyny, pozostając bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. W związku z tym może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie allopurynol.

### *Leki moczopędne*

Zgłaszano występowanie interakcji pomiędzy allopurynolem i furosemidem, która związana była ze zwiększonym stężeniem moczanów w surowicy i zwiększonym stężeniem oksypurynolu w osoczu. Zgłaszano występowanie zwiększonego ryzyka nadwrażliwości podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu z lekami moczopędnymi, szczególnie z diuretykami tiazydowymi oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### *Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)*

Zgłaszano ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z podaniem allopurynolu wraz z inhibitorami ACE, głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### Wodorotlenek glinu

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

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

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią. W mleku kobiety przyjmującej allopurynol w dawce dobowej 300 mg stężenie allopurynolu i oksypurynolu wynosiło odpowiednio 1,4 mg/L i 53,7 mg/L. Jednak nie ma danych dotyczących wpływu allopurynolu i jego metabolitów na dziecko karmione piersią.

Należy podjąć decyzję, czy nie stosować allopurynolu, czy przerwać lub nie podejmować karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Częstości niżej wymienionych działań niepożądanych są szacunkowe: dla większości z nich nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu allopurynolu do obrotu określono jako rzadkie lub bardzo rzadkie.

Do określenia częstości działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

| Klasyfikacja układów i narządów    | Częstość       | Działanie niepożądane                                                                                 |
|------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo rzadko  | Czyraczność                                                                                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo rzadko  | Agranulocytoza <sup>1</sup><br>Niedokrwistość aplastyczna <sup>1</sup><br>Małopłytkowość <sup>1</sup> |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Nadwrażliwość <sup>2</sup>                                                                            |
|                                    | Bardzo rzadko  | Limfadenopatia                                                                                        |

|                                             |                |                                                                                                                   |
|---------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                | angioimmunoblastyczna <sup>3</sup><br>Reakcja anafilaktyczna                                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania         | Bardzo rzadko  | Cukrzyca<br>Hiperlipidemia                                                                                        |
| Zaburzenia psychiczne                       | Bardzo rzadko  | Depresja                                                                                                          |
| Zaburzenia układu nerwowego                 | Bardzo rzadko  | Śpiączka<br>Porażenie<br>Ataksja<br>Neuropatia obwodowa<br>Parestezje<br>Senność<br>Ból głowy<br>Zaburzenia smaku |
| Zaburzenia oka                              | Bardzo rzadko  | Zaćma<br>Zaburzenia widzenia<br>Zmiany w obszarze plamki żółtej                                                   |
| Zaburzenia ucha i błędnika                  | Bardzo rzadko  | Zawroty głowy                                                                                                     |
| Zaburzenia serca                            | Bardzo rzadko  | Dławica piersiowa<br>Bradykardia                                                                                  |
| Zaburzenia naczyniowe                       | Bardzo rzadko  | Nadciśnienie tętnicze                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | Niezbyt często | Wymioty <sup>4</sup><br>Nudności <sup>4</sup>                                                                     |
|                                             | Bardzo rzadko  | Krwawe wymioty<br>Biegunka tłuszczowa<br>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej<br>Zmiana częstości wypróżnień      |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        | Niezbyt często | Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby <sup>5</sup>                                                         |
|                                             | Rzadko         | Zapalenie wątroby (w tym martwica wątroby i ziarniniakowe zapalenie wątroby) <sup>5</sup>                         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Często         | Wysypka                                                                                                           |
|                                             | Rzadko         | Zespół Stevensa Johnsona/ toksyczne martwice oddzielanie się naskórka <sup>6</sup>                                |
|                                             | Bardzo rzadko  | Obrzęk naczynioruchowy <sup>7</sup><br>Wysypka polekowa<br>Łysienie<br>Zmiana koloru włosów                       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           | Bardzo rzadko  | Krwiomocz<br>Azotemia                                                                                             |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      | Bardzo rzadko  | Niepłodność mężczyzn<br>Zaburzenia wzrodu<br>Ginekomastia                                                         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo rzadko  | Obrzęki<br>Złe samopoczucie<br>Osłabienie<br>Gorączka <sup>8</sup>                                                |
| Badania diagnostyczne                       | Często         | Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi <sup>9</sup>                                                   |

<sup>1</sup> Bardzo rzadko zgłaszano małopłytkowość, agranulocytozę i niedokrwistość aplastyczną,

szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

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

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

<sup>3</sup> Bardzo rzadko opisywano przypadki limfadenopatii angioimmunoblastycznej po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu allopurynolu.

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

<sup>5</sup> Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości.

<sup>6</sup> 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 złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (SJS/TEN). W razie wystąpienia takich zmian, allopurynol należy NATYCHMIAST odstawić. Największe ryzyko SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Najlepsze wyniki postępowania w takich przypadkach zapewnia wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie każdego podejrzanego produktu leczniczego. Po ustąpieniu zmian o niewielkim nasileniu można, jeśli to konieczne, ponownie podać allopurynol, stosując początkowo małą dawkę (np. 50 mg na dobę) i stopniowo ją zwiększać. Wykazano, że obecność allelu HLA-B\*5801 jest związana z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości wywołanej stosowaniem allopurynolu oraz SJS/TEN. Nie ustalono zastosowania metody genotypowania jako narzędzia przesiewowego w celu podejmowania decyzji dotyczących leczenia allopurynolem. Jeśli zmiany skórne wystąpią ponownie, allopurynol należy odstawić NA STAŁE, gdyż mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 „Zaburzenia układu immunologicznego”). Jeśli nie można wykluczyć SJS i TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie zastosować allopurynolu ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu reakcji. Podstawą do podjęcia decyzji pozostaje kliniczne rozpoznanie SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości.

<sup>7</sup> Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości lub bez takich objawów.

<sup>8</sup> Zgłaszano występowanie gorączki z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol lub bez takich objawów (patrz punkt 4.8 „Zaburzenia układu immunologicznego”).

<sup>9</sup> Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie

miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

Tel. + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu odnotowano między innymi nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

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

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. 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 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 h od doustnego podania allopurynolu, ale szybko się zmniejsza i po 6 godzinach jest prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenie oksypurynolu osiągnęte jest zwykle po 3 do 5 godzin 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 L/kg, co wskazuje na stosunkowo intensywny wychwyt przez tkanki. Nie podawano stężeń allopurynolu w tkankach u ludzi, ale prawdopodobnie allopurynol i oksypurynol będą obecne w największych stężeniach w wątrobie i w błonie śluzowej jelit, gdzie aktywność oksydazy ksantynowej jest duża.

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

Około 20% przyjętej dawki allopurynolu wydalone jest z kałem. Allopurynol ulega wydalaniu głównie po przemianie metabolicznej do oksypurynolu, katalizowanej przez oksydazę ksantynową oraz oksydazę aldehydową. Mniej niż 10% produktu leczniczego jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi od 0,5 do 1,5 godziny.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale jego okres półtrwania w osoczu jest znacznie dłuższy i ocenia się, że wynosi u człowieka około 13-30 godzin. Dlatego też, pojedyncza dobową dawkę produktu leczniczego Allospes 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 pacjentów przyjmujących allopurynol w dawce 300 mg na dobę stężenie oksypurynolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi zwykle 5-10 mg/L.

Oksypurynol wydany jest w moczu w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji mieszczą się w zakresie od 13,6 do 29 godzin. Powodem tych rozbieżności mogą być różnice między użytymi metodami badań i (lub) różnice wartości klirensu kreatyniny badanych pacjentów.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu zmniejsza się znacznie u pacjentów z 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 10-20 mL/minutę, stężenie oksypurynolu w osoczu wynosiło około 30 mg/L po długotrwałym podawaniu allopurynolu w dobowej dawce 300 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, podobne stężenie wystąpiłoby podczas stosowania 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, aby czynniki inne niż niewydolność 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 ani *in vivo* w dawkach do 600 mg/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 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 allopurynolu.

### Teratogenność

W jednym badaniu na myszach, w którym produkt leczniczy podawano dootrzewnowo w dawce 50 lub 100 mg/kg masy ciała w 10. lub 13. dniu ciąży, wystąpiły uszkodzenia płodu. Jednakże w podobnym badaniu przeprowadzonym na szczurach, w którym produkt leczniczy podawano w dawce 120 mg/kg masy ciała w 12. dniu ciąży, nie zaobserwowano uszkodzeń płodów. Intensywne badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu, odpowiednio na myszach - do 100 mg/kg/dobę, na szczurach - do 200 mg/kg/dobę, i na królikach - do 150 mg/kg/dobę w okresie od 8. do 16. dnia ciąży, nie wykazały działania teratogennego produktu leczniczego.

W badaniach *in vitro* ślinianek płodów mysich w hodowli, przeprowadzonych w celu określenia właściwości embriotoksycznych wykazano, że w stężeniach mniejszych od stężeń toksycznych dla matki produkt leczniczy nie wywiera działania embriotoksycznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Adnamil, 100 mg

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon (K-30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia kukurydziana (suszona)

Kwas stearynowy

#### Adnamil, 300 mg

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon (K-30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Żółcień pomarańczowa FCF lak glinowy (E 110)

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 PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Adnamil 100 mg - Opakowanie zawiera 50 tabletek oraz ulotkę informacyjną.

Adnamil 300 mg - Opakowanie zawiera 30 tabletek oraz ulotkę informacyjną.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Polfarmex S.A.  
ul. Józefów 9  
99-300 Kutno  
Tel.: + 48 24 357 44 44  
Faks: + 48 24 357 45 45  
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |               |
|-----------------|---------------|
| Adnamil, 100 mg | Pozwolenie nr |
| Adnamil, 300 mg | Pozwolenie nr |

**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**